

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/095338 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 207/08, 207/06, 207/12, 207/16, 207/24, 207/325, 209/08, 209/10, 209/22, 211/08, 211/18, 211/46, 211/60, 213/36, 215/06, 217/04, 223/16, 231/12, 233/60, 235/18, 265/30, 281/10, 295/08, 295/22, 333/16, 333/56, 333/62, 401/12, 403/04, 513/04, 519/00, A61K 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4174, 31/4184, 31/4439, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/495, 31/496, 31/535, 31/5375, 31/55, 31/554, A61P 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006522

(22) 国際出願日: 2005 年3 月28 日 (28.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-101149 2004 年3 月30 日 (30.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1 番1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安間 常雄 (YASUMA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目1 7 番8 5 号 武田薬品工業株

式会社内 Osaka (JP). 北村 周治 (KITAMURA, Shuji) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目1 7 番8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 坂井 望 (SAKAI, Nozomu) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目1 7 番8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1 番1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

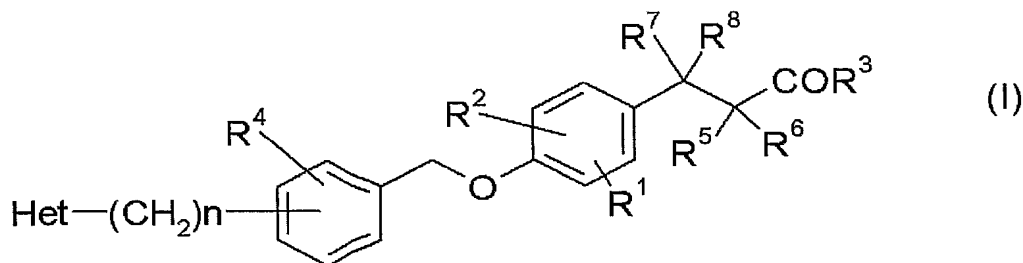
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: ALKOXYPHENYLPROPANOIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アルコキシフェニルプロパン酸誘導体



(57) Abstract: The invention aims at providing novel compounds having regulatory effect on the activity of GPR (G protein-coupled receptor) 40 and being useful as insulin secretagogue or preventive or therapeutic agent for diabetes and so on. Compounds represented by the general formula (I) and salts and prodrugs thereof exert unexpectedly excellent GPR 40 agonism and are excellent in the physical properties essential to medicines, e.g., stability, thus being useful as safe preventive and/or therapeutic drugs for mammal morbid states or disease related to GPR 40: (I) wherein each symbol is as defined in the description.

(57) 要約: 本発明は、インスリン分泌促進剤や糖尿病などの予防・治療剤として有用なGPR40受容体機能調節作用を有する新規化合物の提供を目的とし、本発明の式(I) (式中、各記号は明細書中と同義である) で表わされる化合物およびその塩並びにそのプロドラッグは、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療剤として安全でかつ有用な医薬となる。

WO 2005/095338 A1



添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## アルコキシフェニルプロパン酸誘導体

## 技術分野

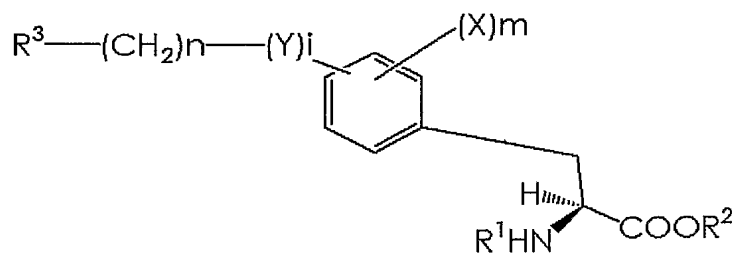
本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有する、糖尿病の予防・治療剤として有用な新規化合物に関する。

## 背景技術

近年、G蛋白質共役型受容体(G Protein-coupled Receptor; GPCR)の1つであるGPR40のリガンドが脂肪酸であり、膵臓のβ細胞にあるGPR40がインスリン分泌作用と深く関わっていることが報告されており(Nature)、2003年、422巻、173-176頁参照)、GPR40アゴニストはインスリン分泌を促進し、GPR40アンタゴニストはインスリン分泌を阻害し、これらのアゴニストおよびアンタゴニストは2型糖尿病、肥満症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、神経退縮症(例:アルツハイマー病)などの治療薬として有用である(国際公開第02/057783号パンフレット参照)。

一方、糖尿病の治療薬として有用な化合物が多数報告されている。

例えば、国際公開第03/066574号パンフレットには、式:

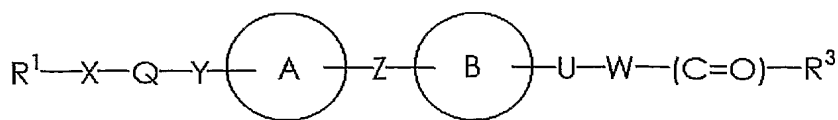


[X:ハロゲン原子等; Y:O等; i:1等; m:0、1、2; n:1等;

R<sup>1</sup>:H等; R<sup>2</sup>:H等; R<sup>3</sup>:ピリジル等で置換されたフェニル基等]

で表わされる芳香族アミノ酸誘導体が高血糖を抑制する作用を有することが期待されることが開示されている。

国際公開第02/053547号パンフレットには、式:



〔 $R^1$ ：置換していてもよい5員芳香族複素環基；X：結合手等；Q： $C_{1-20}$ の2価の炭化水素基；Y：結合手等；環A：置換していてもよい芳香環；Z：  
 5  $-(CH_2)_n-Z^1-$  ( $n=1-8$ ,  $Z^1=O$ 等)；環B：置換していてもよいピリジン、ベンゼン等；U：結合手等；W： $C_{1-20}$ の2価の炭化水素基；  
 $R^3$ ： $-OR^8$  ( $R^8=H$ 等)等〕で表わされる化合物が、糖尿病、高脂血症、耐糖能異常などの予防・治療剤として有用であることが開示されている。

しかしながら、これら公知の糖尿病治療薬がGPR40受容体機能調節作用を  
 10 有することは全く開示がなく、また、これまでGPR40受容体機能調節作用を有する化合物（GPR40アゴニストおよびGPR40アンタゴニストとして有用な化合物）について報告されておらず、GPR40受容体機能調節作用を有する化合物の開発が望まれている。

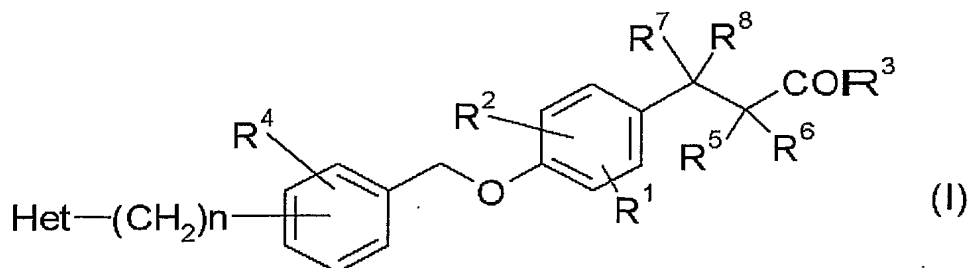
#### 発明の開示

15 本発明は、インスリン分泌促進剤や糖尿病などの予防・治療剤として有用なGPR40受容体機能調節作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式（I）で表わされる化合物が予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受  
 20 容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の通りである。

〔1〕式



[式中、H e t は置換されていてもよい複素環基を、

n は 0 または 1 を、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基またはハロ  
5 ゲン原子を、

R<sup>3</sup> は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基  
を、

R<sup>4</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒド  
ロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

10 R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基またはハロ  
ゲン原子を、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、ハロゲン  
原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す]

で表わされる化合物またはその塩（ただし、

15 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル、

4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼン  
20 プロパン酸、

4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

25 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

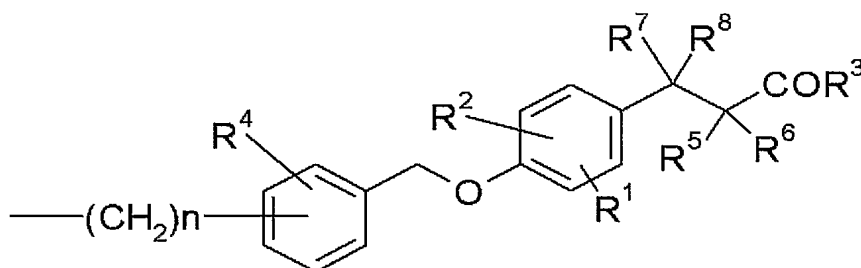
4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

- 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸 メチル、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 5 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸および  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを除く) (以下、化合物 (I) と略記する場合がある)。

[2] 化合物 (I) のプロドラッグ。

- [3] H e t で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素  
 10 原子を含む複素環基であり、かつ該窒素原子が下記式



(式中、各記号は上記 [1] と同義である)

で表わされる基と結合する化合物 (I)。

- 15 [4] R<sup>3</sup>がヒドロキシ基である化合物 (I)。

[5] nが1である化合物 (I)。

[6] R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子である化合物 (I)。

[7] R<sup>4</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物 (I)。

- 20 [8] R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子である化合物 (I)。

[9] R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子である化合物 (I)。

[10] 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸；

- 3-(4-{[3-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェ  
 25 ニル)プロパン酸；

3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

5 3-[4-({4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸；

10 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-{4-[4-({3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-{4-[4-({5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

15 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸またはその塩である化合物 (I)。

[11] 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

20 [12] 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

[13] 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[14] 糖尿病の予防・治療剤である上記 [13] 記載の医薬。

25 [15] GPR40 受容体機能調節剤の製造のための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用。

[16] インスリン分泌促進剤の製造のための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用。

[17] 糖尿病の予防・治療剤の製造のための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用。

[18] 哺乳動物に対して、化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるGPR40受容体機能調節方法。

[19] 哺乳動物に対して、化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン分泌促進方法。

5 [20] 哺乳動物に対して、化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

#### 発明の詳細な説明

本発明の化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として、またインスリン分泌促進剤として用いることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

15 本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基」、「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」、「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基」などが挙げられる。

20 本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば25 ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。



本明細書中の「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

5 本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリール基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 $C_{6-14}$ アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された $C_{6-14}$ アリールとしては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

10 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチルなどが挙げられる。

15 本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」などが挙げられる。

20 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

また、本明細書中の「 $C_{1-10}$ アルコキシ基」としては、上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられる。

25 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニルメトキシ、メチルスルホニルエト

キシ、エチルスルホニルメトキシ、エチルスルホニルエトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」などが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。

また、本明細書中の「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基」としては、上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（単環、2 環又は 3 環式）複素環基、好ましくは (i) 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）

- 5 芳香族複素環基、(ii) 5 ないし 14 員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも 5 または 6 員芳香族複素環基が好ましい。

具体的には、例えばチエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、キノリル（例：1-キノリル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例：1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル（例：2-ピラジニル）、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例：3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例：3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例：3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、インドリル（例：1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、5-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル（例：1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾ [b] チエニル（例：2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル）、ベンゾ [b] フラニル（例：2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル、5-ベンゾ [b] フラニル）、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル（例：イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）などの芳香族複素環基；

例えばピロリジニル（例：1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリ

ジニル)、オキサゾリジニル (例: 2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル (例: 1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル (例: 1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル (例: 1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モ  
 5 ルホリニル (例: 2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル)、チオモルホリニル (例: 2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル (例: 3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-キノリニル)、テトラヒドロイソキノリル (例: 3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-イソキノリニル)、2, 3-ジヒドロ-1H-イン  
 10 ドリル (例: 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロキノリル (例: 1, 2-ジヒドロキノリル)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]アゼピニル (例: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]アゼピン-4-イル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゼピニル (例: 3, 4-ジヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-5 (2H)-イル)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピニル (例: 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-イル) などの非芳香族複素環基などが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

20 本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中の「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

25 本明細書中の「C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、特に断りのない限り、例えばカルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例:

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリアルオキシカルボニル基(例:フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基(例:ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが挙げられる。

5 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

10 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

15 本明細書中の「モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

20 本明細書中の「モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリアル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリアル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

25 本明細書中の「モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{6-14}$ アリアル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」および上記「 $C_{6-14}$ アリアル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」および上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、 $N$ -メチル- $N$ -ベンジルアミノ、 $N$ -エチル- $N$ -ベンジルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -フェネチルアミノ、 $N$ -エチル- $N$ -フェネチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環基が挙げられる。

「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニ

ルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」、「置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基」、「置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基（置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を含む）」および「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルチオ基（置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基を含む）」としては、例えば

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- 10 (3) アミノ基；
- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル）；
- 25 (7) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基；
- (8) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基；
- (9) モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラキル-アミノ基；
- (10) N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基；

- (11)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラキル-アミノ基；
- (12)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基；
- (13) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- (14)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基；
- 5 (15)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基；
- (16)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；
- (17) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (18) カルバモイル基；
- (19) チオカルバモイル基；
- 10 (20) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基；
- (21) モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基；
- (22) モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (23) カルボキシル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- 15 (24) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；
- 25 (25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、



$C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；

(26) 複素環オキシ基；

(27) スルファモイル基；

(28) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基；

(29) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基；

(30) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；

(31)  $C_{6-14}$ アリールスルホニル基；

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{2-6}$ アルケニル基」、「 $C_{2-6}$ アルキニル基」、「 $C_{1-10}$ アルコキシ基 ( $C_{1-6}$ アルコキシ基を含む)」および「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基 ( $C_{1-6}$ アルキルチオ基を含む)」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、「置換されて

いてもよい $C_{6-14}$ アリール基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基」、  
 「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、  
 「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「置換されていてもよい  
 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換さ  
 5 れていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」および「置換されていてもよい $C_{7-16}$   
 アラルキルチオ基」としては、例えば

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；
- 10 (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；
- (7) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基；
- (8) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基；
- 15 (9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン  
 化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルーアミノ  
 基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールルーアミノ基、 $C_{3-8}$ シ  
 クロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、  
 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホ  
 20 ニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルー $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されてい  
 てもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ  
 - $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールルーカルバ  
 モイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルースルファモイル  
 基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールースルファモイル基から選ばれる1な  
 25 いし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- (10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン  
 化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルーアミノ  
 基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールルーアミノ基、 $C_{3-8}$ シ  
 クロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、

$C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；

(12) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジ

ル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル)；

- (13) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルーアミノ基；
- (14) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールーアミノ基；
- 5 (15) モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキルーアミノ基；
- (16) N- $C_{1-6}$ アルキルーN- $C_{6-14}$ アリールーアミノ基；
- (17) N- $C_{1-6}$ アルキルーN- $C_{7-16}$ アラルキルーアミノ基；
- (18)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基；
- (19) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- 10 (20)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基；
- (21)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基；
- (22)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；
- (23) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (24) カルバモイル基；
- 15 (25) チオカルバモイル基；
- (26) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基；
- (27) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールーカルバモイル基；
- (28) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (29) スルファモイル基；
- 20 (30) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルースルファモイル基；
- (31) モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリールースルファモイル基；
- (32)  $C_{6-14}$ アリールスルホニル基；

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

- 25 「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、「 $C_{6-14}$ アリール基」、「 $C_{7-16}$ アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「 $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」、「複素環チオ基」、「 $C_{6-14}$ アリールチオ基」および「 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限

り、

- (1) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；
- (2) 置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基；
- (3) 置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基；
- 5 (4) 置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；
- (5) 置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基；
- (6) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基；
- (7) 置換されていてもよいアシル基；
- (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、
- 10 ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；

などから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が 2 個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子

15 として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

20 本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式： $-COR^9$ 、 $-CO-OR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-PO(OR^9)$  ( $OR^{10}$ )、 $-CO-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-CS-NR^{9a}R^{10a}$  および  $SO_2-NR^{9a}R^{10a}$  [式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、

25  $R^{9a}$  および  $R^{10a}$  は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $R^{9a}$  および  $R^{10a}$  は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基などが挙げられる。

$R^{9a}$  および  $R^{10a}$  が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよ

- い含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、
- 5 ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{7-16}$  アラルキル基などが挙げられる。

- 10 「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、

ホルミル基；

カルボキシル基；

カルバモイル基；

- 15  $C_{1-6}$  アルキルーカルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；

$C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；

$C_{3-8}$  シクロアルキルーカルボニル基（例：シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

- 20  $C_{6-14}$  アリールルーカルボニル基（例：ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；

$C_{7-16}$  アラルキルーカルボニル基（例：フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイル）；

- 25  $C_{6-14}$  アリールオキシカルボニル基（例：フェニルオキシカルボニル、ナフトルオキシカルボニル）；

$C_{7-16}$  アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）；

モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイル基；

モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリールルーカルバモイル基；

モノー又はジ- $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルバモイル基（例：シクロプロピルカルバモイル）；

モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基（例：ベンジルカルバモイル）；

5  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；

ニトロ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基（例：フェニルスルホニル）；

複素環（好ましくは含窒素複素環）-カルボニル基（例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）；

10  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基；

$C_{6-14}$ アリールスルフィニル基；

チオカルバモイル基；

スルファモイル基；

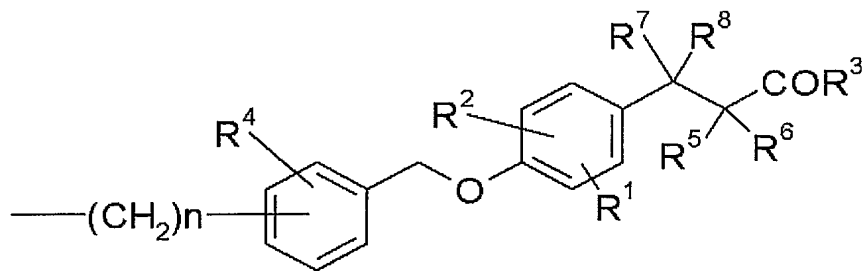
モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基；

15 モノー又はジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基；

モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキル-スルファモイル基（例：ベンジルスルファモイル）などが挙げられる。

以下に、式（I）中の各記号の定義について詳述する。

20 H e t は置換されていてもよい複素環基を示す。H e t で示される複素環基が環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基である場合、該窒素原子が下記式



（式中、各記号は前記と同義である）で表わされる基と結合するのが好ましい。

25 H e t で示される「複素環基」としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チエニ

ル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、1, 2-ジヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]アゼピニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゼピニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピニルなどが好ましい。なかでも、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾ[b]チエニル、テトラヒドロキノリル（例：3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル）などが好ましい。

上記「環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基」としては、  
 10 ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、1, 2-ジヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]アゼピニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゼピニル、  
 15 ニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピニルなどが好ましい。なかでも、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、テトラヒドロキノリル（例：3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル）などが好ましい。

該「複素環基」における好ましい置換基としては、

- (1) ハロゲン原子；
- 20 (2) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基〔好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；複素環基（好ましくは、ピリジル）；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基および $C_{6-14}$ アリールスルホニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基〕；

(3) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基（好ましくは $C_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基）；

(4) シアノ基、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリー



ル基；

(5) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基；

5 (6) 複素環基（好ましくは、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル）；

(7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；

(8) ヒドロキシ基；

(9) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 [好ましくは、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$  アリール基、および  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい複素環基（好ましくは 6-メチルピリジン-2-イル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基]；

(10) エステル化されていてもよいカルボキシル基（好ましくは、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基）；

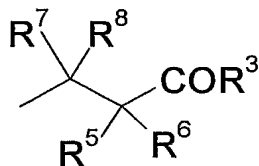
15 (11)  $C_{6-14}$  アリールスルホニル基等が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。

化合物 (I) において、Het- $(CH_2)_n$ -のベンゼン環上の位置は、好ましくは 2 位、3 位、4 位が好ましく、より好ましくは 3 位または 4 位であり、特に好ましくは 4 位である。

20 n は 0 または 1 を示す。

$R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン原子を示す。なかでも、水素原子およびハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）が好ましい。

化合物 (I) において、 $R^1$  および  $R^2$  のベンゼン環上の位置は、好ましくは式



25

(式中、各記号は前記と同義である) で表わされる基に隣接する位置である。

$R^3$  は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ

基を示す。R<sup>3</sup>は、好ましくは、ヒドロキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシ基；アミノ基；シアノ基で置換されていてもよいモノまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-アミノ基などである。なかでも、ヒドロキシ基が好ましい。

5 R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。なかでも、水素原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が好ましい。

化合物 (I) において、R<sup>4</sup>のベンゼン環上の位置は特に限定されない。

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン原子を示す。なかでも、水素原子が好ましい。

10 R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。なかでも、水素原子が好ましい。

ただし、化合物 (I) は、

- 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
15 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
20 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
25 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

- 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸および  
 5 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを含まない。

式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

H e t が

- (1) ハロゲン原子；(2) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 [好ましくは、  
 10 ハロゲン原子；シアノ基；複素環基（好ましくは、ピリジル）；ハロゲン化されて  
 いてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル  
 基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基；1 ないし 3 個のハロゲン  
 原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基および  $C_{6-14}$  アリールスルホニ  
 15 基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル  
 基]；(3) 置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基（好ましくは  $C_{6-14}$  アリー  
 ル基で置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基）；(4) シアノ基、ハロゲン原  
 子およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3  
 20 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基；(5) ハロゲン原子およ  
 びハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置  
 換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基；(6) 複素環基（好まし  
 くは、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル）；(7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；(8)  
 ヒドロキシ基；(9) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 [好ましくは、  
 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$  アリール基、およ  
 び  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい複素環基（好ましくは 6 — メチルー  
 25 ピリジン — 2 — イル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよ  
 い  $C_{1-6}$  アルコキシ基]；(10) エステル化されていてもよいカルボキシ基（好  
 ましくは、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基）；および (11)  $C_{6-14}$  アリールス  
 ルホニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、  
 チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾ

イミダゾリル、ベンゾ [b] チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、1, 2-ジヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ [5, 4-b]アゼピニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゼピニルまたは2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピニル；

nが0または1；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）；

10 R<sup>3</sup>がヒドロキシ基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（好ましくはヒドロキシ基）；

R<sup>4</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；かつ

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子；

である化合物。

[化合物B]

15 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸（実施例6）；

3-(4-{[3-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸（実施例40）；

20 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸（実施例45）；

3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸（実施例46）；

3-[4-({4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸（実施例62）；

25 3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸（実施例65）；

3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸（実施例69）；

3-{4-[ (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 カルシウム塩 (実施例 1 3 1) ;

3-{4-[ (4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 カルシウム塩 (実施例 1 3 3) ; および

3-(4-{[4-( {3-tert-ブチル-5-[ (6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 カルシウム塩 (実施例 1 3 7)。

10 本発明の化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

ここで、金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩等  
15 が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジメチルアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との  
20 塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例と  
25 しては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

これらの塩のうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I) が酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の金属塩 ; アンモニウム塩等が、また、化合物 (I) が塩基性官能基を有する場合には、例えば無機酸との塩または有機酸との塩が好ましい。

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。

- 5 化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル
- 10 化された化合物等) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) の
- 15 カルボキシ基がC<sub>1-6</sub>アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された
- 20 化合物等) 等が挙げられ、なかでも化合物 (I) のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基でエステル化された化合物が好ましい。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

- 25 また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

以下に、化合物 (I) の製造法を説明する。

以下の各反応式における記号は、特に記載のない限り前記と同意義を示す。また、各反応式中の化合物は、反応を阻害しない限り、塩を形成していてもよく、

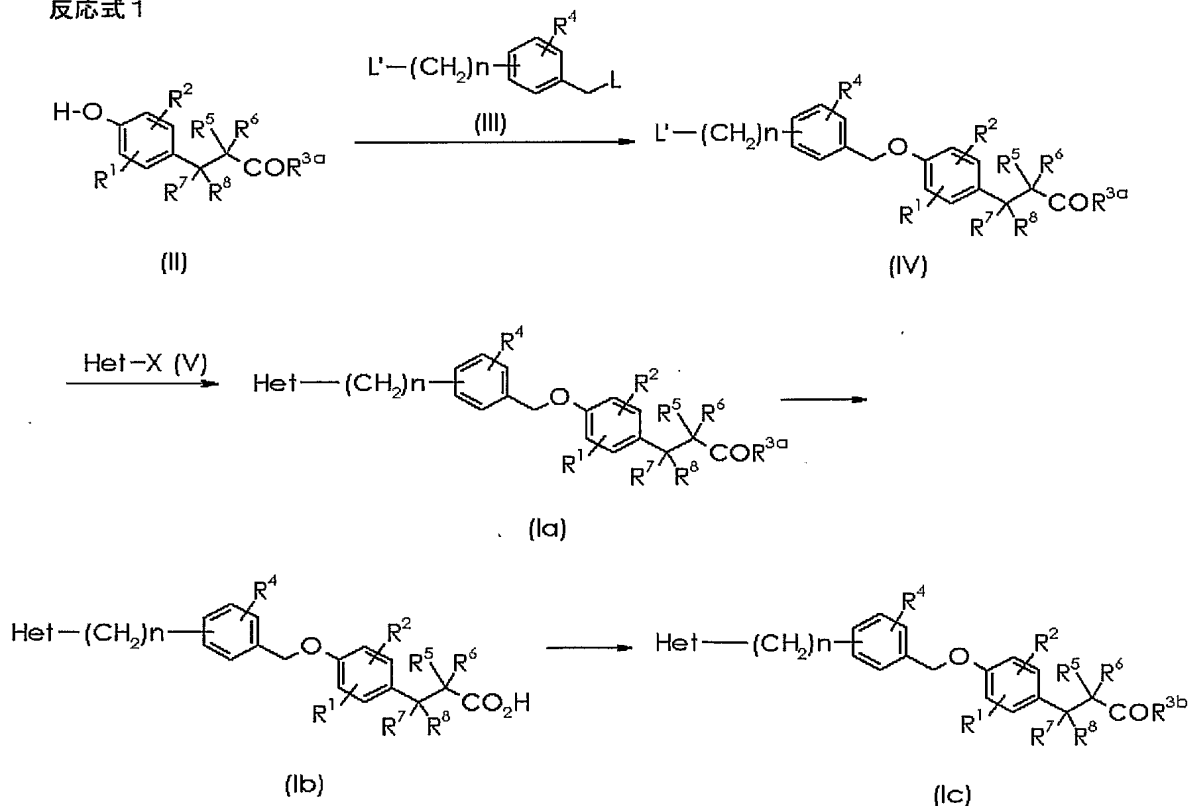
かかる塩としては、化合物 (I) の塩と同様なものが挙げられる。

以下の各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I) は、例えば、以下の反応式 1 ～ 4 に示す方法により製造することができる。

化合物 (I) (下式 (Ia)、(Ib) および (Ic) で表わされる化合物 (それぞれ化合物 (Ia)、化合物 (Ib) および化合物 (Ic) と略す)) は、例えば以下の反応式 1 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式 1



[式中、 $\text{R}^{3a}$ は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を、 $\text{R}^{3b}$ は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、 $\text{L}$ は脱離基またはヒドロキシ基を、 $\text{L}'$ は脱離基を、 $\text{X}$ は水素原子または金属（例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズなどを示し、これらは錯化していてもよい）を（但し、 $\text{X}$ が水

素原子の場合、H e t は環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含む複素環であり、かつ該窒素原子と X が結合している)、他の記号は前記と同義を示す]

5 L および L' で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ基 (例: メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ基 (例えば、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ基 (例: フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ) など; 具体例としては、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など) などが挙げられる。

15 式 (II)、(III) および (V) で表わされる化合物 (順に、化合物 (II)、化合物 (III) および化合物 (V) と略す) は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

式 (IV) で表わされる化合物 (化合物 (IV) と略す) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させることにより製造することができる。

(i) L がヒドロキシ基の場合、化合物 (IV) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを光延反応 (シンセシス (Synthesis)、1981 年、1~27 頁) に  
20 付すことにより製造することができる。該反応では、化合物 (II) と化合物 (III) とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

25 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類; ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類; シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類; N, N



ージメチルホルムアミド、N，Nージメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2ージクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；

5 ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約5分間～約48時間、好ましくは約10分間～約24時間である。反応温度は通常約－20℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃である。

- 10 化合物（III）の使用量は、化合物（II）1モルに対し、約0.8～約5モル、好ましくは約0.9～約2モルである。

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物（II）1モルに対し、約1～約5モル、好ましくは約1～約2モルである。

- 15 (i i) Lが脱離基の場合、化合物（IV）は、化合物（II）と化合物（III）とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

- 該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セ
- 20 シウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩；ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、Nーエチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4ージメチルアミノピリジン、N，Nージメチルアニリン、Nーメチルピペリジン、Nーメ
- 25 チルピロリジン、Nーメチルモルホリンなどの第3級アミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tertーブトキシド、カリウム tertーブトキシドなどのアルカリ金属C<sub>1-6</sub>アルコキシドなどが挙げ

られる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.8 ~ 約 10 モル、好ましくは約 0.9 ~ 約 2 モルである。また、塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは約 1 ~ 約 3 モルである。

反応時間は通常約 5 分間 ~ 約 48 時間、好ましくは約 10 分間 ~ 約 24 時間である。反応温度は通常約 -50 °C ~ 約 150 °C、好ましくは約 -20 °C ~ 約 100 °C である。

化合物 (Ia) は、化合物 (IV) と化合物 (V) (以下、化合物 (V) 中、X が水素原子である化合物を化合物 (V-1) と呼び、X が金属である化合物を化合物 (V-2) と呼ぶ) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (IV) と化合物 (V) との反応は通常、塩基の存在下に行う。当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属 C<sub>1-6</sub> アルコキシド；トリメチルアミン、トリエ

チルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-  
ノネン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム  
5 類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類等が挙げられる。

化合物(IV)と化合物(V)との反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、  
10 例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジクロ  
15 ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水などの溶媒あるい  
20 はこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(IV)と化合物(V)との反応は、金属触媒を用いて促進させることもできる。

該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例：パラジウム(II)アセテート、テトラキス(トリフェ  
25 ニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフ

イン)ニッケル(0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)など]、ロジウム化合物[例:塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)など]、コバルト化合物、銅化合物[例:酸化銅、塩化銅(II)など]、白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。これらの金属触媒の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約0.000001~約5モル、好ましくは約0.0001~約1モルである。本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例えばアルゴンガスまたは窒素ガス)気流中で反応を行うことが好ましい。

- 10 化合物(V)の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約0.8~約10モル、好ましくは約0.9~約2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルである。

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約0℃~約150℃である。

- 15 反応時間は化合物(IV)、化合物(V)、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

化合物(Ib)は、化合物(Ia)を加水分解反応に付すことにより製造される。該加水分解反応は、酸または塩基を用い、常法にしたがって行われる。

- 20 酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類;三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類;トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

- 25 塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属;炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属C<sub>1-6</sub>アルコキシド;トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが挙げられる。これらの酸および塩基の使用量は、化合物(Ia) 1モルに対し、約0.5~約10モル、好ましくは約0.5~約6モルである。

加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ギ酸、酢酸などの有機酸類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分間～約60時間、好ましくは約10分間～約12時間である。反応温度は通常約-10℃～約200℃、好ましくは約0℃～約120℃である。

15 化合物(Ic)は、化合物(Ib)を自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いてエステル化またはアミド化することにより製造することができる。

本エステル化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、(1) 化合物(Ib)と式： $R^{3a'}-L'$  ( $R^{3a'}$ は置換されていて  
もよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される化合物とを塩基存在下に反応させる  
20 方法；(2) 化合物(Ib)と式： $R^{3a}-H$ で表される化合物とを、酸触媒存在下に反応させるか、縮合剤〔例えば、カルボジイミド類(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、りん酸誘導體(例えば、シアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド)〕を用いて縮  
25 合させるか、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル等の試薬を用いる光延反応に付す方法；(3) 化合物(Ib)の反応性誘導體(例えば、酸ハライド、活性エステル、酸アジド)と式： $R^{3a}-H$ で表される化合物とを塩基存在下に反応させる方法等を用いることができる。

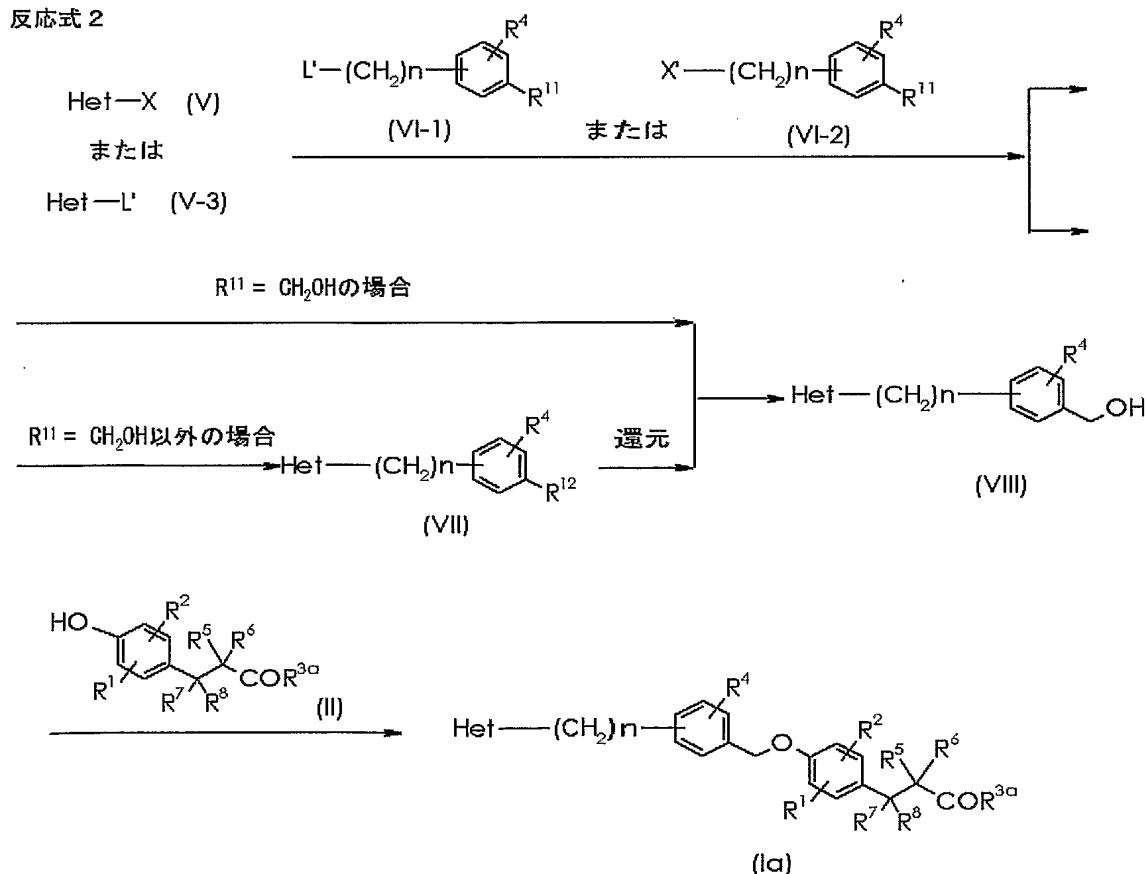
アミド化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができる。

例えば、縮合剤〔例えば、カルボジイミド類（N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等）、りん酸誘導体（例えば、シアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド等）等〕を用いて化合物

- 5 (Ib) と式： $R^{3b'}-H$  ( $R^{3b'}$  は置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される化合物とを反応させる方法、化合物 (Ib) の反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、酸イミダゾリド、酸アジド）と式： $R^{3b'}-H$  ( $R^{3b'}$  は前記と同意義) で表される化合物とを反応させる方法等を用いることができる。

- 10 化合物 (Ia) は、例えば以下の反応式 2 で示される方法またはこれに準じた方法に従っても製造することができる。

反応式 2



[式中、X' は金属を、 $R^{11}$  は置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基、ホルミル基またはヒドロキシメチル基（ただし、式 (VI-2) において

- 15  $R^{11}$  がヒドロキシメチル基である場合、X' は錯化していてもよいホウ素を示

す) を、 $R^{12}$ は置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基またはホルミル基を示し、他の記号は前記と同義を示す。]

$X'$  で示される金属としては、前記 $X$ として例示したものが用いられる。

式 (V-3)、(VI-1) および (VI-2) で表わされる化合物 (順に、化合物 (V-3)、  
5 化合物 (VI-1) および化合物 (VI-2) と略す) は市販品として容易に入手でき、  
また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

$R^{11}$ および $R^{12}$ で示される「置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシカルボ  
ニル基」としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基など  
から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシカル  
10 ボニル基 (例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカル  
ボニル、2-(エトキシ)エトキシカルボニル) などが挙げられる。

(i) 化合物 (VI-1) または化合物 (VI-2) の $R^{11}$ がヒドロキシメチル基の場合、  
式 (VIII) で表わされる化合物 (化合物 (VIII) と略す) は、反応式 1 にお  
ける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応と同様にして、化合物 (V) と化合物  
15 (VI-1) とを反応させるか、または化合物 (V-3) と化合物 (VI-2) とを反応さ  
せることにより製造することができる。

(ii) 化合物 (VI-1) または化合物 (VI-2) の $R^{11}$ が置換されていてもよい  
 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基またはホルミル基の場合 (即ち、 $R^{11}$ が $R^{12}$ で  
ある場合)、化合物 (VIII) は、上記 (i) と同様の方法により式 (VII) で表わ  
20 される化合物 (化合物 (VII) と略す) を得、これを還元反応に付すことによっ  
ても製造することができる。

還元反応は、還元剤を用い、常法に従って行われる。該還元剤としては、例え  
ば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルす  
ずなどの金属水素化物; 水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム  
25 などの金属水素錯化合物; ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスル  
フィド錯体などのボラン錯体; テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキ  
ルボラン類; ジボラン; 亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類; ナトリウ  
ム、リチウムなどのアルカリ金属/液体アンモニア (バーチ還元) などが挙げら  
れる。還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば金属水

素化物または金属水素錯化合物の使用量は、化合物 (VII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.25 ～ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ～ 約 5 モルであり、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物 (VII) 1 モルに対し、それぞれ約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルであり、金属類（バーチ  
5 還元で使用するアルカリ金属を含む）の使用量は、化合物 (VII) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 20 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルである。

還元反応は該反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、  
10 テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢  
15 酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量によって異なるが、通常約 1 時間～約 100 時間、好ましくは約 1 時間～約 50 時間である。反応温度は通常約 -20℃～約 120℃、好ましくは約 0℃～約 80℃である。

20 化合物 (Ia) は、反応式 1 における化合物 (II) と化合物 (III) との光延反応と同様にして、化合物 (II) と化合物 (VIII) とを反応させることにより製造することができる。

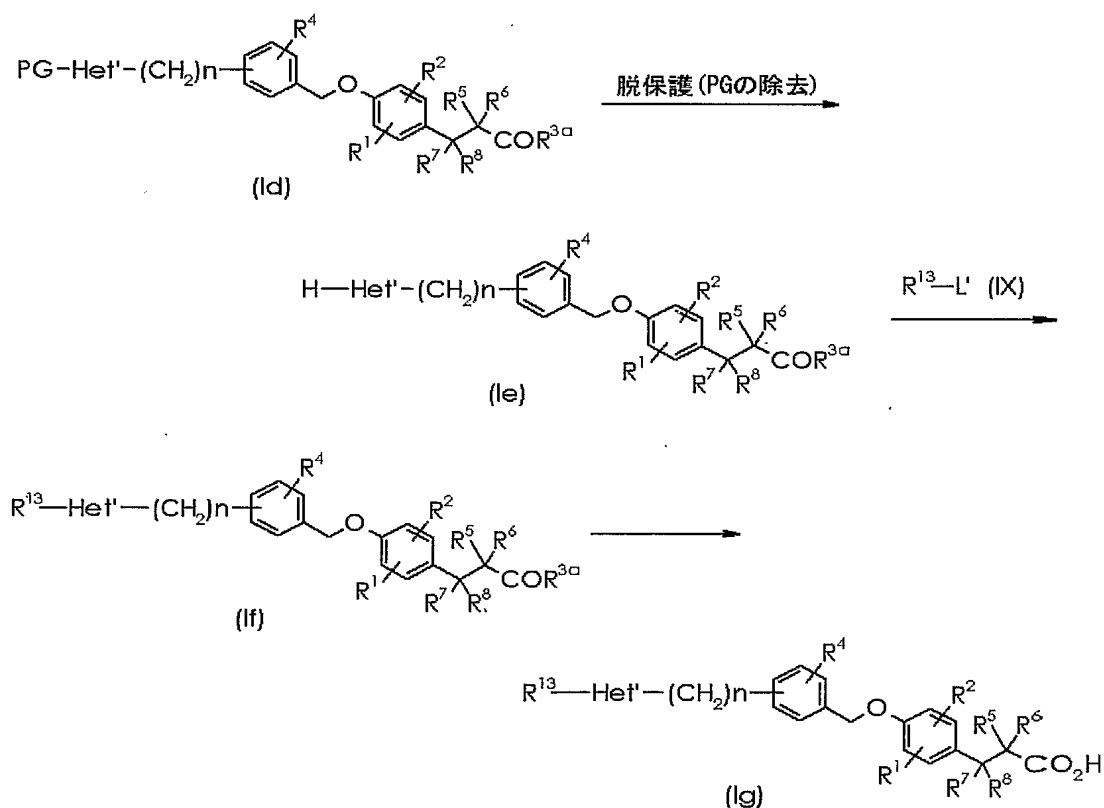
化合物 (I) 中、Het が  $R^{13}$ -Het' ( $R^{13}$  は置換基を、Het' は Het で示される複素環基のうち、環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、かつ該窒素原子が  $R^{13}$  (後述の化合物 (Id) および化合物 (Ie) においては、それぞれ PG  
25 または H) と結合する基を示す) である、式 (If) および (Ig) で表わされる化合物 (それぞれ化合物 (If) および化合物 (Ig) と略す) は、例えば以下の反応式 3 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

$R^{13}$  で示される置換基としては、Het における置換基として例示したものが挙



- 5 げられる。なかでも、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；複素環基（好ましくは、ピリジル）；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；および $C_{6-14}$ アリールスルホン基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基）；エステル化されていてもよいカルボキシル基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基）などが好ましい。

## 反応式 3



- 10 [式中、PGはアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同義を示す]

PGで示されるアミノ基の保護基としては、後述するものが用いられる。

式 (IX) で表わされる化合物（化合物 (IX) と略す）は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

- 15 式 (Id) で表わされる化合物（化合物 (Id) と略す）は、前記した反応式 1 お

よび 2 に記載の方法、あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

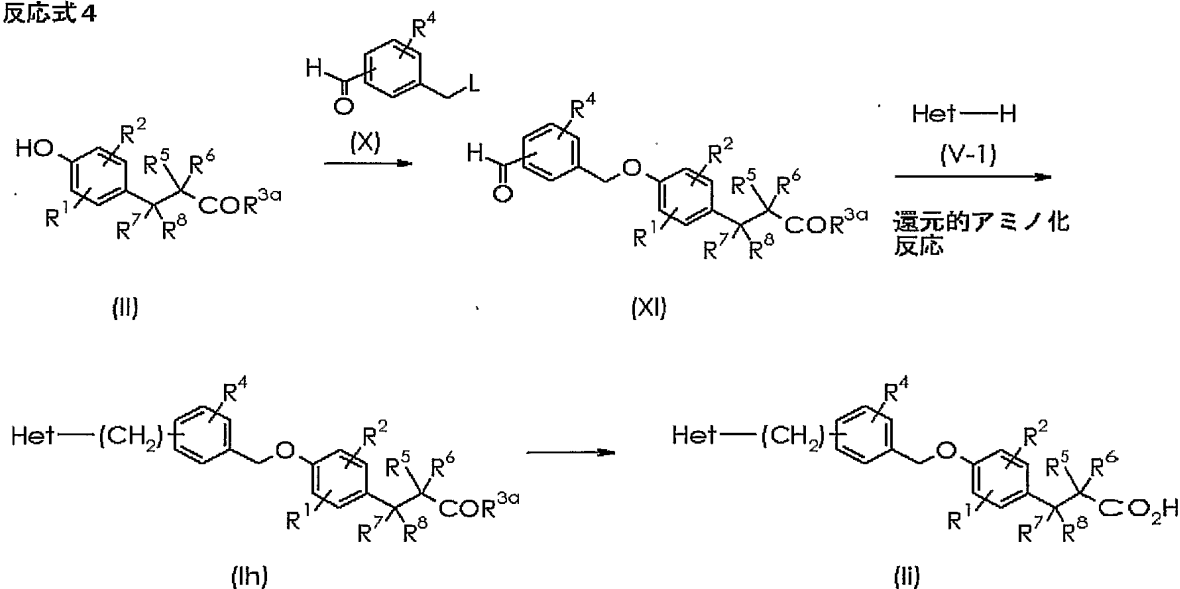
式 (Ie) で表わされる化合物 (化合物 (Ie) と略す) は、自体公知の脱保護反応またはそれに準じる方法に従って化合物 (Id) の PG を除去することによって製造できる。

- 5 化合物 (If) は、反応式 1 における化合物 (II) と L が脱離基である化合物 (III) との反応と同様にして、化合物 (Ie) と化合物 (IX) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (Ig) は、反応式 1 における化合物 (Ia) の加水分解反応と同様の方法により、化合物 (If) から製造することができる。

- 10 化合物 (I) 中、Het で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、該窒素原子が  $-(CH_2)_n-$  と結合している複素環基であり、かつ n が 1 である式 (Ih) および (Ii) で表される化合物 (それぞれ化合物 (Ih) および化合物 (Ii) と略す) は、例えば以下の反応式 4 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式 4



- 15 [式中、記号は前記と同義を示す]
- 式 (X) で表わされる化合物 (化合物 (X) と略す) は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

- 20 式 (XI) で表わされる化合物 (化合物 (XI) と略す) は、反応式 1 における化

化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様にして、化合物 (II) と化合物 (X) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (Ih) は、化合物 (XI) と化合物 (V-1) とを還元的アミノ化反応 (例えば、第 4 版実験化学講座、第 20 巻、282-284 および 366-368 頁 (日本化学会編) ; ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、93 巻、2897-2904 頁、1971 年 ; シンセシス (Synthesis)、135 頁、1975 年などに記載) に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。該還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物 ; 水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物 ; ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体 ; テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類 ; ジボラン ; 亜鉛、鉄などの金属類などが挙げられる。還元剤の使用量は、還元剤の種類によつて適宜決定される。例えば金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、それぞれ約 0.25 ~ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 約 5 モルであり、金属類の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、約 1 ~ 約 20 モル、好ましくは約 1 ~ 約 5 モルである。

また、該還元的アミノ化反応は、水素添加反応により行うこともできる。この場合、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒が用いられる。該触媒の使用量は、化合物 (XI) に対して、約 5 ~ 約 1000 重量%、好ましくは約 10 ~ 約 300 重量%である。水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによつても行われる。このような水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが挙げられる。水素源の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは約 1 ~ 約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は、反応促進を目的として、酸の存在下に行うこともできる。酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。酸の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 1 モル～溶媒量、好ましくは約 1 ～約 5 モルである。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約 10 分間～約 100 時間、好ましくは約 30 分間～約 50 時間である。

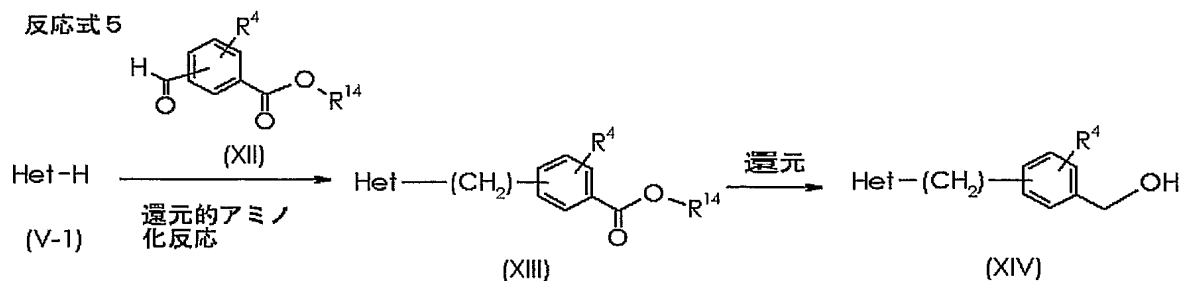
反応温度は通常約 -20℃～約 100℃、好ましくは約 0℃～約 80℃である。

化合物 (V-1) の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 0.5～約 5 モル、好ましくは約 1～約 2 モルである。

化合物 (Ii) は、反応式 1 における化合物 (Ia) の加水分解反応と同様の方法により、化合物 (Ih) から製造することができる。

反応式 2 で示した化合物 (VIII) 中、Het で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、該窒素原子が  $-(CH_2)_n-$  と結合している複素環基であり、かつ n が 1 である式 (XIV) で表される化合物（化合物 (XIV) と略す）は、例えば以下の反応式 5 で示される方法またはこれに準じた方法に従っても製造することができる。

反応式 5



[式中、 $R^{14}$ は置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基を示し、他の記号は前記と同義を示す]

式 (XII) で表わされる化合物 (化合物 (XII) と略す) は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

$R^{14}$ で示される「置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基」としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基 (例: メチル、エチル、ベンジル) などが挙げられる。

式 (XIII) で表わされる化合物 (化合物 (XIII) と略す) は、反応式 4 における化合物 (XI) と化合物 (V-1) との反応と同様にして、化合物 (V-1) と化合物 (XII) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (XIV) は、反応式 2 における化合物 (VII) の還元反応と同様にして、化合物 (XIII) を還元することにより製造することができる。

また、前記した各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基; 置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル)、フェニルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、アリルオキシカルボニル基 (Alloc)、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基 (Fmoc)、 $C_{7-10}$ アルキルカルボニル基 (例えば、ベンジルカルボニル)、 $C_{7-10}$ アルキルオキシカルボニル基

(例えば、ベンジルオキシカルボニル (Z))、 $C_{7-20}$  アラルキル基 (例えば、ベンジル、トリチル)、フタロイル基、ジチアスクシノイル基またはN, N-ジメチルアミノメチレン基などが挙げられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル基、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基またはトリアルキルシリル基などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-20}$  アラルキル基 (例えば、ベンジル、トリチル)、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル)、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$  アラルキル-カルボニル基 (例えば、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基またはトリアルキルシリル基 (例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルエチルシリル) などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル基、 $C_{7-10}$  アラルキル基 (例えば、ベンジル)、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

メルカプト基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-20}$  アラルキル基 (例えば、ベンジル、トリチル) などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル基、 $C_{7-10}$  アラルキル基 (例えば、ベンジル)、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、

N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

このようにして得られる化合物 (I)、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー (分取用 HPLC)、中圧分取液体クロマトグラフィー (中圧分取 LC) 等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物 (I) の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物 (I) が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物 (I) が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物 (I) に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従って光学分割したり、個別に製造することもできる。

化合物 (I) が、コンフィギュレーションアルアイソマー (立体配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物 (I) がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により S 体および R 体にそれぞれ分離することができる。

化合物 (I) に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物 (I) は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物 (I) は同位元素 (例:  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ) 等で標識されていてもよい。

化合物 (I) およびそのプロドラッグ (以下、本発明の化合物と略記する場合もある) は、GPR40 受容体機能調節作用 (GPR40 受容体アゴニスト活性および GPR40 受容体アンタゴニスト活性)、特に GPR40 受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用 (例: 急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性) も少ないため、安全な G

PR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、インスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄班浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、うつ病、躁鬱病、精神分裂病、注意欠陥多動障害、視覚障害、食欲調節障害（例、過食症）、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、膵疲弊、高インスリン血症、癌（例、乳癌）、メタボリックシンドローム、免疫系疾患（例、免疫不全）、炎症性疾患（例、腸炎、関節炎、アレルギー）、多発性硬化症、急性腎不全などの疾患；特に、糖尿病、耐糖能異常、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄班浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、1型糖尿病、2型糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随



時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $200\text{ mg/dl}$  以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $110\text{ mg/dl}$  未満または  $75\text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140\text{ mg/dl}$  未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126\text{ mg/dl}$  以上であり、かつ、 $75\text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $200\text{ mg/dl}$  以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126\text{ mg/dl}$  未満であり、かつ、 $75\text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140\text{ mg/dl}$  以上  $200\text{ mg/dl}$  未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $110\text{ mg/dl}$  以上  $126\text{ mg/dl}$  未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 $75\text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140\text{ mg/dl}$  未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明の化合物は、優れたインスリン分泌促進作用を有するため、インスリン分泌不全型糖尿病患者に対して、インスリン分泌不全型糖尿病の治療剤として好適に用いられる。

本発明の化合物は、スルホニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤としても有用であり、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

5       ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

10       また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えばレバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

15       本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬製剤とした後に、経口的又は非経口的（例：局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

20       前記医薬製剤の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例：皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例：経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例：直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

      これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例：徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

25       本発明の化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量%である。本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば成人の糖尿病患者（体重約 60 kg）に経口投与する場合、1 日当たり、約 0.01 ないし約 30 mg/kg 体重、好ましくは約 0.1 ないし約 20 mg/kg 体重を、更に好ましくは約 1 ないし約 20 mg/kg 体重である。

この量を1日1ないし数回に分けて投与すればよい。

前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等  
5 張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、  
10 タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

15 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

20 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロパン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

5 無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

10 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられる。

15 甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

本発明の化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤な  
20 どの薬剤（以下、薬物Xと略記する場合がある）と組み合わせて用いることができる。

上記糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例：ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリン  
25 のフラグメントまたは誘導体（例：INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例：ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ  
(Reglixane) (JTT-501)、ネトグリタゾン(Netoglitazone) (MCC-555)、GI-262570、FK-614、リボグリタゾン(Rivoglitazone) (C

S-011)、ムラグリタザール(Muraglitazar)(BMS-298585)、W099/58510に記載の化合物(例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例:ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例:フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例:塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩)等)、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例:トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1受容体アゴニスト[例:GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131等]、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例:NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例:CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト(例:プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例:バナジン酸ナトリウム等)、糖新生阻害剤(例:グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例:T-1095等)、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例:BVT-3498等)、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例:AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735に記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬(例:Ro-28-1675)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例:トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、AS-3201、ミナルレスタット(ARI-509)、

C T-112等)、神経栄養因子およびその増加薬(例:NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬(例:  
 5 ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate; LY-333531)等)、AGE阻害剤(例:ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド(ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリル(Pyridorin)、ピリドキサミン等)、活性酸素消去薬(例:チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例:チアプリド等)、ソマトスタチン受容体作動  
 10 薬(BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例:プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩(例:ナトリウム塩、カルシウム  
 15 塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例:W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例:  
 20 ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、抗酸化剤(例:リポ酸、プロブコール)等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例:カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(例:ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム  
 25 拮抗剤(例:マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例:デキスフェンフルアミン、フ

エンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサン  
 フェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレック  
 ス；MCH受容体拮抗薬（例：SB-568849；SNAP-7941；W001/82925および  
 W001/87834に記載の化合物等）；ニューロペプチドY拮抗薬（例：CP-422935等）；

- 5 カンナビノイド受容体拮抗薬（例：SR-141716、SR-147778等）；グレリン拮抗薬  
 等）、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例：BVT-3498等）、  
 膵リパーゼ阻害薬（例：オルリスタット、ATL-962等）、 $\beta 3$ アゴニスト  
 （例：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-  
 9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例：レプチン、CN  
 10 TF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例：リンチト  
 リプト、FPL-15849等）、摂食抑制薬（例：P-57等）等が挙げられる。

- 利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例：サリチル酸ナトリウムテオブ  
 ロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例：エチア  
 ジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒ  
 15 ドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチ  
 アジド、メチクロロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例：スピロノラクトン、  
 トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例：アセタゾラミド等）、クロルベン  
 ゼンスルホンアミド系製剤（例：クロルタリドン、メフルシド、インダパミド  
 等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フ  
 20 ロセミド等が挙げられる。

- 化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例：サイクロフォスファミド、イ  
 フォスファミド等）、代謝拮抗剤（例：メソトレキセート、5-フルオロウラシル  
 およびその誘導体等）、抗癌性抗生物質（例：マイトマイシン、アドリアマイ  
 シン等）、植物由来抗癌剤（例：ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、  
 25 シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フル  
 オロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例：ムラミルジペプチド  
 誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例：レンチナン、シゾ  
 フィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例：イ

ンターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例：顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

5 抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例：ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例：ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例：アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例：ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepase)、パミテプラナーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例：塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、リセドロロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)、パミドロロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>等が挙げられる。

25 抗痴呆薬としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例：ジスチグ



ミン) 等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例: インドメタシン等)、プロゲステロン誘導体 (例: メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド (例: デキサメサゾン等)、

5   メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤 (例: エイコサペンタエン酸等)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤 (例: ALT-711等)、神経再生促進薬 (例: Y-128、VX853、

10   prosaptide等)、抗うつ薬 (例: デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬 (例: ラモトリジン、トリレプタル (Trileptal)、ケプラ (Keppra)、ゾネグラン (Zonegran)、プレギャバリン (Pregabalin)、ハーコセライド (Harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬 (例: メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド (例: ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬 (例:

15   ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬 (例: トラマドル)、麻薬性鎮痛薬 (例: モルヒネ)、GABA受容体作動薬 (例: ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬 (例: クロニジン)、局所鎮痛薬 (例: カプサイシン)、抗不安薬 (例: ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例: シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬 (例: アポモルフィン) など本発明の化合物と併用す

20   ることができる。

上記薬物Xは、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明の化合物と薬物Xとを組み合わせることにより、

(1) 本発明の化合物または薬物Xを単独で投与する場合に比べて、本発明の化合物および/または薬物Xの投与量を低減することができる、

25   (2) 本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(4) 本発明の化合物と薬物Xとを併用することにより、相乗効果が得られる、

などの優れた効果を得ることができる。

本発明の化合物と薬物Xを組み合わせる際、本発明の化合物と薬物Xの投与時期は限定されず、本発明の化合物と薬物Xとを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。薬物Xの投与量は、臨床  
5 上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

また、本発明の化合物と薬物Xの投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と薬物Xとが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と薬物Xとを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる  
10 2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して  
15 得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；薬物Xの順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

### 実施例

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、  
20 また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、カラムクロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブ  
25 ロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)

5 Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$\text{DMSO-d}_6$  :  $\text{d}_6$ -ジメチルスルホキシド

$^1\text{H}$  NMR : プロトン核磁気共鳴

TFA : トリフルオロ酢酸

10 以下の参考例および実施例において、マスマスペクトル (MS) および核磁気共鳴スペクトル (NMR) は以下の条件により測定した。

MS 測定機器 : ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000 またはマイクロマス社 プラットフォーム II。

イオン化法 : 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI)、または  
15 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)。  
特記なき場合、ESI を用いた。

NMR 測定機器 : バリアン社 VarianGemini 200 (200MHz)、Varian Gemini 300 (300 MHz)、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

また、参考例および実施例における分取 HPLC による精製は以下の条件により  
20 行った。

分取 HPLC 機器 : ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム : YMCCombiprep ODS-A S-5  $\mu\text{m}$ , 20 X 50 mm

溶媒 : A 液 ; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B 液 ; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

25 グラジエントサイクル A:0.00 分 (A 液/B 液=90/10) , 1.20 分 (A 液/B 液=90/10) , 4.75 分 (A 液/B 液=0/100) , 7.30 分 (A 液/B 液=0/100) , 7.40 分 (A 液/B 液=90/10) , 7.50 分 (A 液/B 液=90/10) .

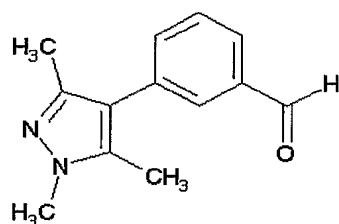
グラジエントサイクル B: 0.00 分 (A 液/B 液=95/5) , 1.00 分 (A 液/B 液=95/5) , 5.20 分 (A 液/B 液=5/95) , 6.40 分 (A 液/B 液=5/95) , 6.50 分 (A 液/B 液=95/5) , 6.60 分 (A 液/B 液=95/5) .

流速: 25 mL/min、検出法: UV 220nm

- 5 本明細書中、融点 (mp) は、例えば、微量融点測定器 (Büchi、B-545型) 等を用いて測定される融点を意味する。

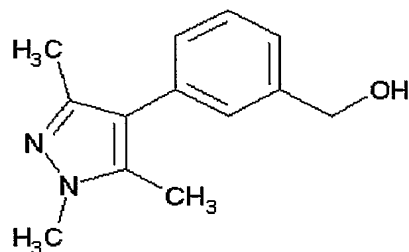
一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

- 10 参考例 1 3-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド



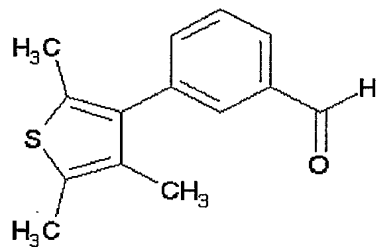
- 4-ブromo-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール (2.84 g、15.0 mmol) および (3-ホルミルフェニル) ボロン酸 (2.13 g、15.0 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL)、エタノール (15 mL) およびトルエン (30 mL) の混液に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.867 g、0.750 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~95% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.05 g、収率 64%) を茶色油状物として得た。MS: m/z 215 (MH<sup>+</sup>).
- 20

参考例 2 [3-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノール



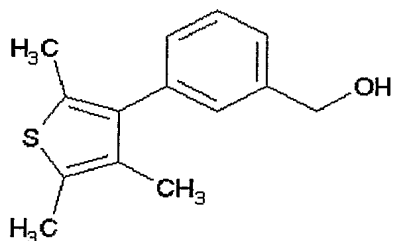
3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド (2.05 g、9.57 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.265 g、7.00 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、同温で 3 時間撹拌した。反応液に希クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (1.20 g、収率 58%) を無色油状物として得た。MS:  $m/z$  217 ( $MH^+$ ).

10 参考例 3 3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンズアルデヒド



参考例 1 と同様にして、3-ヨード-2,4,5-トリメチルチオフェンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 54%, MS:  $m/z$  231 ( $MH^+$ ).

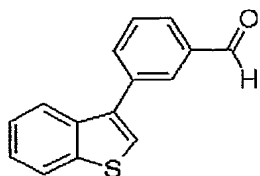
15 参考例 4 [3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)フェニル]メタノール



参考例 2 と同様にして、3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.69

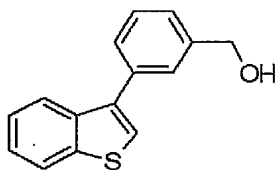
(1H, br s), 1.91 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.13 (1H, dt, J=7.4, 1.4Hz), 7.20 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.4Hz).

参考例 5 3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒド



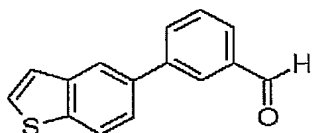
- 5 (3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (1.7 g、11.3 mmol)、3-ブromo-1-ベンゾチオフェン (2.0 g、9.39 mmol) および炭酸セシウム (4.6 g、14.1 mmol) をエタノール (10 mL) およびトルエン (50 mL) の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.20 g、0.17 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、
- 10 不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5) に付し、表題化合物 (2.1 g、収率 94%) を淡黄色油状物として得た。MS: m/z 239 (MH<sup>+</sup>).

参考例 6 [3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノール



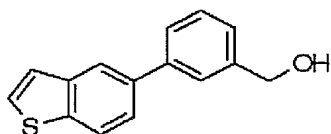
- 15 3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒド (2.1 g、8.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.37 g、9.75 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (3.0 g、5.74 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3) に付し、表題化合物
- 20 (2.0 g、収率 95%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72 (1H, t, J=5.8Hz), 4.80 (2H, d, J=5.8Hz), 7.35-7.64 (7H, m), 7.88-7.98 (2H, m).

参考例 7 3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)ベンズアルデヒド



参考例 5 と同様にして、(3-ホルミルフェニル) ボロン酸および 5-ブロモ-1-ベンゾチオフェンから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 70%, MS:  $m/z$  239 ( $MH^+$ ).

5 参考例 8 [3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)フェニル]メタノール

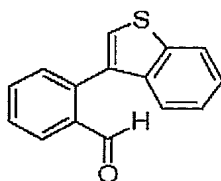


3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)ベンズアルデヒド (3.9 g、16.4 mmol) をエタノール (80 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶液に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.62 g、16.4 mmol) を加えた。

- 10 氷冷下で 3 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルーヘキサンから結晶化して、表題化合物 (3.9 g、収率 99%) を無色プリズム晶として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.73 (1H, t,  $J=6.0$ Hz), 4.79 (2H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.35–7.63 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 8.04 (1H, d,  $J=1.8$ Hz).

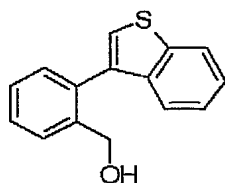
参考例 9 2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒド



参考例 5 と同様にして、3-ブロモ-1-ベンゾチオフェンおよび (2-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 100%,

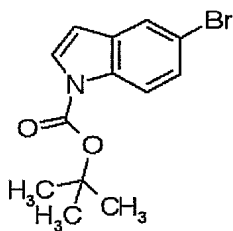
20 MS:  $m/z$  239 ( $MH^+$ ).

参考例 10 [2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノール



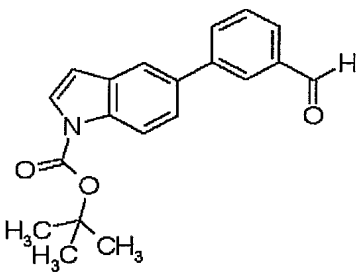
参考例 8 と同様にして、2-(1-(ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 86%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.52 (1 H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.28-7.97 (9H, m).

5 参考例 1 1 5-ブromo-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル



5-ブromo-インドール (5.0 g、25.5 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (7.6 mL、33.1 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.15 g、1.23 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して、表題化合物 (7.8 g、収率 100%) を淡黄色油状物として得た。

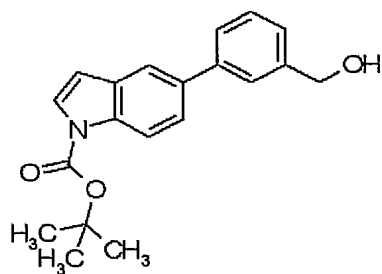
参考例 1 2 5-(3-ホルミルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル



参考例 5 と同様にして、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸および 5-ブromo-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 61%, MS:  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ ).

20 参考例 1 3 5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

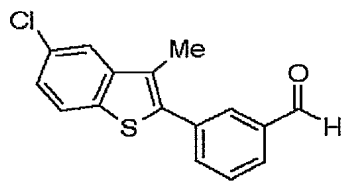




参考例 8 と同様にして、5-(3-ホルミルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 99%,

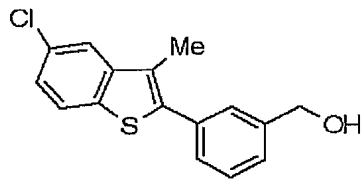
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.69(9H, s), 4.78(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.33(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54-7.65(4H, m), 7.77(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, br s,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

参考例 14 3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンズアルデヒド



参考例 5 と同様にして、2-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色針状晶として得た。収率 95%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.45(3H, s), 7.34(1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.60-8.06(6H, m), 10.10(1H, s).

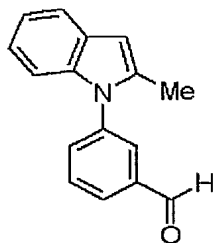
参考例 15 [3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)フェニル]メタノール



参考例 8 と同様にして、3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 93%,

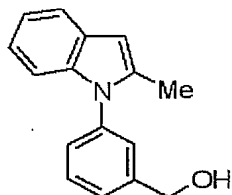
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.70-1.80(1H, m), 2.43(3H, s), 4.78(2H, br s), 7.31(1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.37-7.57(4H, m), 7.69(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

## 参考例 16 3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンズアルデヒド



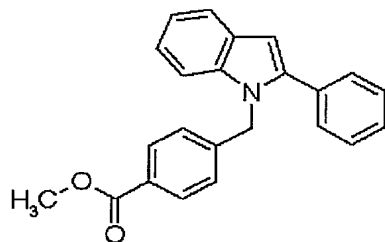
ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 2002 年、124 巻、11684-11688 頁に記載の方法に準じて合成した 1-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-2-メチル-1H-インドール (1.1 g、3.94 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、この溶液に 5 規定塩酸 (10 mL) を加え、50 °C で 40 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:6) に付し、表題化合物 (50 mg、収率 5%) を淡黄色油状物として得た。MS: m/z 236 (MH<sup>+</sup>).

## 参考例 17 [3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)フェニル]メタノール



参考例 8 と同様にして、3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.04-7.60 (8H, m).

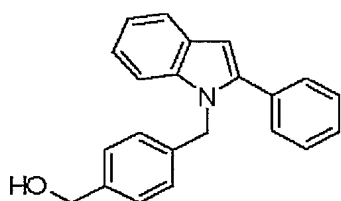
## 参考例 18 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



2-フェニルインドール (4.2 g、21.7 mmol) および水素化ナトリウム (60% 油性、0.96 g、24 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) および N,N-ジメチルホ

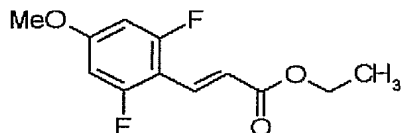
- ルムアミド (10 mL) 混合液を氷冷下、20 分間攪拌した。反応液に 4-ブロモメチル安息香酸メチル (5.0 g、21.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5~1:2) に付し、表題化合物 (2.8 g、収率 38%) を淡黄色油状物として得た。MS:  $m/z$  342 ( $MH^+$ ).

参考例 19 {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



- 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (2.8 g、8.20 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に 1.5 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (13.5 mL、20.3 mmol) を滴下した。この溶液を氷冷下で 4 時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4~1:2) に付し、表題化合物 (2.25 g、収率 88%) を無色油状物として得た。MS:  $m/z$  314 ( $MH^+$ ).

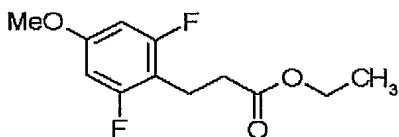
参考例 20 (2E)-3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル



- ジエチルホスホ酢酸エチル (2.34 g、10.4 mmol) および水素化ナトリウム (60% 油性、0.38 g、9.50 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を氷冷下 10 分間攪拌した。この溶液に 2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (1.5 g、8.71 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、

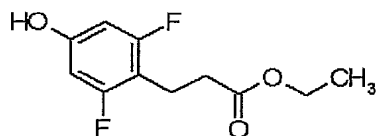
無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:10～1:5）に付し、表題化合物（1.1 g、収率 52%）を無色針状晶として得た。MS: m/z 243 (MH<sup>+</sup>).

参考例 2 1 3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル



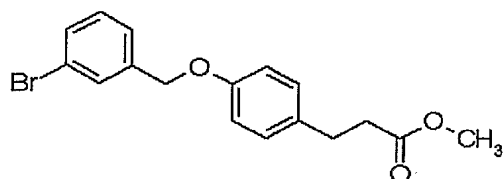
(2E)-3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル（1.1 g、4.5 4 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）およびエタノール（30 mL）の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素（50% 含水晶、0.30 g）を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を濃縮して、表題化合物（1.17 g、収率 100%）を無色油状物として得た。MS: m/z 245 (MH<sup>+</sup>).

参考例 2 2 3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル



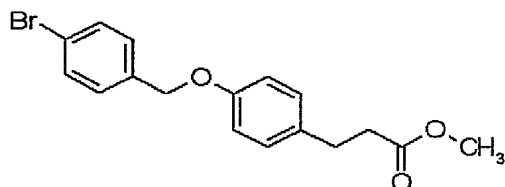
3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル（1.17 g、4.79 mmol）、塩化アルミニウム（1.9 g、14.2 mmol）および 1-オクタンチオール（1.7 mL、9.80 mmol）のジクロロメタン（20 mL）溶液を氷冷下から室温まで昇温しながら 4 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、1 時間攪拌した。その混合液をジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:10～1:5）に付し、表題化合物（1.0 g、収率 91%）を無色油状物として得た。MS: m/z 231 (MH<sup>+</sup>).

参考例 2 3 3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル



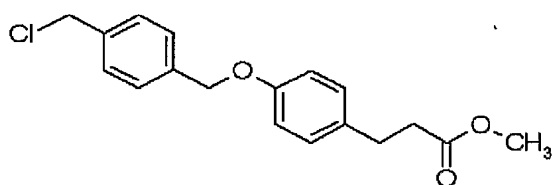
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (0.3 g、1.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) 溶液に、氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.073 g、1.83 mmol) を加え、同温にて 15 分間撹拌した。次いで、本混合物に、氷冷撹拌下、3-ブロモベンジルブロミド (0.44 g、1.75 mmol) を加え、  
 5 室温で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、無色粉末の表題化合物 (0.84 g、収率 72%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.60 (2H, t, J=7.8Hz), 2.90 (2H, t, J=7.8Hz), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.4Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 7.25 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, s).

参考例 2 4 3-{4-[(4-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル



参考例 2 3 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび 4-ブロモベンジルブロミドから表題化合物を無色粉末として得た。収率 72%,  
 15 MS (ESI<sup>+</sup>): 349 (MH<sup>+</sup>), 351.

参考例 2 5 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

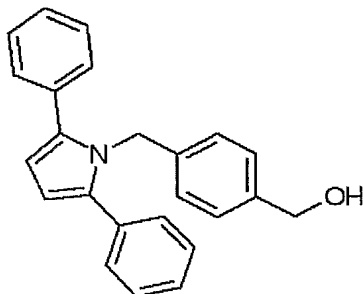


4-(クロロメチル)ベンジルアルコール (9.66 g、61.1 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (10 g、55.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (18.9 g、72.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物に、0 °C 撹拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、32.8 mL、72.3 mmol) を滴下し、室温にて 12 時間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/  
 20 酢酸エチル=4/1) にて精製して、表題化合物 (9.89 g、収率 56%) を無色結晶と

して得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.60 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.34–7.45 (4H, m).

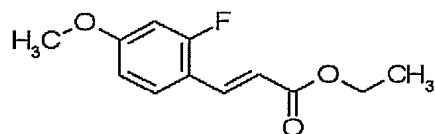
参考例 2 6 {4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]フェニル}メ

## 5 タノール



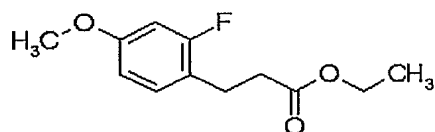
4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (1.0 g、4.96 mmol)、1,2-ジベンゾイルエタン (1.2 g、4.96 mmol) および酢酸 (10 mL) の混合物を 4 日間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製し、黄色油状物 (0.38 g) を得た。ついで、得られた油状物のテトラヒドロフラン (3.8 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (39 mg、1.0 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (0.68 g、2.1 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (0.22 g、収率 13%) を無色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.52 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 6.36 (2H, s), 6.66 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20–7.40 (10H, m).

参考例 2 7 (2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル



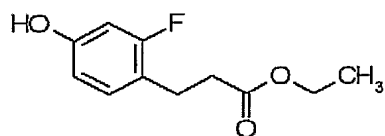
氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (9.45 g、42.1 mmol) のテトラヒドロ  
 フラン (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、1.54 g、38.5 mmol) を加  
 えて 15 分間攪拌した後、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.00 g、3  
 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で 2  
 5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (7.07  
 g、収率 97%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33 (3H, t, J=7.  
 1Hz), 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.41 (1H, d, J=16.2Hz), 6.61-6.7  
 10 3 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=16.2Hz).

参考例 28 3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル



(2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル (7.07 g、31.5  
 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、エタノール (5 mL) および酸化白金 (300  
 15 mg) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1 晩攪拌した。触媒を濾別した後、濾液  
 を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘ  
 キサン) で精製し、表題化合物 (5.97 g、収率 84%) を無色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.90 (2H,  
 t, J=7.6Hz), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 6.57-6.63 (2H, m), 7.07-  
 20 7.13 (1H, m).

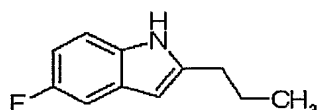
参考例 29 3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル



3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (57.4 g、254 mmol)  
 および塩化アルミニウム (101 g、761 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液  
 25 に 1-オクタンチオール (74.3 g、508 mmol) を滴下した後、室温下で 2 時間攪

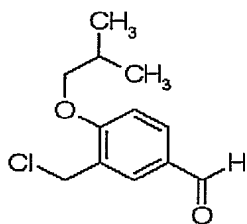
拌した。反応液を氷水に注ぎ、30 分間攪拌した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（44.6 g、収率 83%）を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.58 (2H, t, J=8.1Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 6.51-6.56 (2H, m), 7.01-7.06 (1H, m).

参考例 30 5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール



エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (0.86 g、2.30 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 懸濁液に、室温攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、80 mg、1.99 mmol) を加え、同温にて 20 分間攪拌した。本溶液に、W099/09025 に記載の方法に従って合成した 5-フルオロ-1H-インドール-2-カルバルデヒド (0.25 g、1.53 mmol) を加え、70 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、ベージュ色粉末を得た。次いで、得られた粉末、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、0.1 g) およびメタノール (10 mL) の混合物を、水素雰囲気下、3 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=20/1～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製して、表題化合物 (0.18 g、収率 65%) を無色油状物として得た。MS (ESI<sup>+</sup>): 178 (M+H).

参考例 31 3-(クロロメチル)-4-イソプロキシベンズアルデヒド



4-イソプロキシベンズアルデヒド (6.9 g、38.7 mmol)、塩化アルミニウム (12.9 g、96.8 mmol) およびニトロメタン (39 mL) の混合物に、0 °C 攪拌下、メ

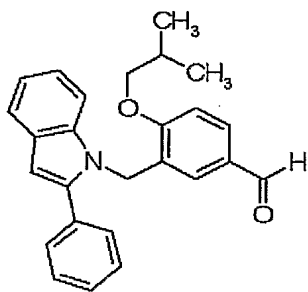


トキシアセチルクロリド (4.1 mL、44.5 mmol) を加え、同温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精

5 製し、表題化合物 (5.22 g、収率 60%) を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  : 1.08 (6H, d, J=6.9Hz), 2.19 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1Hz), 9.89 (1H, s).

参考例 3 2 4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]

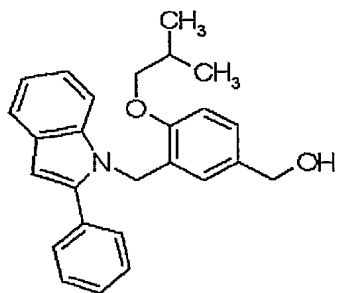
10 ベンズアルデヒド



2-フェニル-1H-インドール (0.94 g、4.85 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.19 g、4.85 mmol) を加え、同温にて 5 分間攪拌した。得られた混合物に 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド (1.0 g、4.41 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.73 g、4.85 mmol) を加えて同温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製して、表題化合物 (0.60 g、収率 36%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.03 (6H, d, J=6.9Hz), 2.13 (1H, m), 3.88 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.37 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.20 (4H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.69 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 9.64 (1H, s).

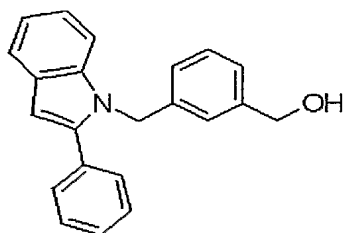
参考例 3 3 [4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル]メタノール



4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアルデ  
ヒド (0.6 g、1.56 mmol)、メタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (6  
mL) の混合物に、0 °C 攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg、0.78 mmol)  
5 を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希  
釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグ  
ネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製して、表  
題化合物 (0.60 g、収率 99%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

10 1.00(6H, d, J=6.6Hz), 1.37(1H, t, J=6.0Hz), 2.09(1H, m), 3.79(2H, d, J=6.  
6Hz), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 5.36(2H, s), 6.62(1H, d, J=1.8Hz), 6.68(1H,  
s), 6.88(1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.18(3H, m), 7.23(1H, d, J=2.1, 8.4Hz), 7.  
29-7.48(5H, m), 7.68(1H, m).

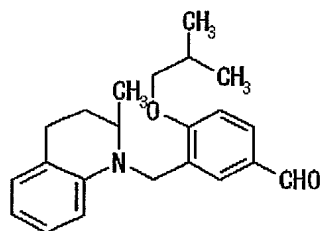
参考例 3 4 {3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタ  
15 ノール



2-フェニル-1H-インドール (4.64 g、24.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミ  
ド (50 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.96 g、24.0  
mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。得られた混合物に 3-(プロモメチ  
20 ル)安息香酸メチル (5.0 g、21.8 mmol) を加えて同温にて 2 時間攪拌した。反  
応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および  
飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して、3-

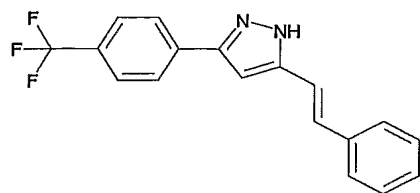
[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (3.67 g) を得た。  
 ついで、生成物のテトラヒドロフラン (37 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化リ  
 チウムアルミニウム (0.41 g、10.7 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。  
 反応終了後、反応液に硫酸水素ナトリウム十水和物 (6.9 g、21.4 mmol) を加え、  
 5 室温にて 2 時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢  
 酸エチル=1/1) にて精製し、表題化合物 (2.63 g、収率 79%) を黄色油状物とし  
 て得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57(1H, m), 4.62(2H, d, J=2.1Hz), 5.37(2H,  
 s), 6.66(1H, s), 6.93(1H, m), 7.07(1H, s), 7.11-7.20(3H, m), 7.22-7.31(2  
 10 H, m), 7.33-7.48(5H, m), 7.67(1H, m).

参考例 3 5 4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イ  
 ル)メチル]ベンズアルデヒド



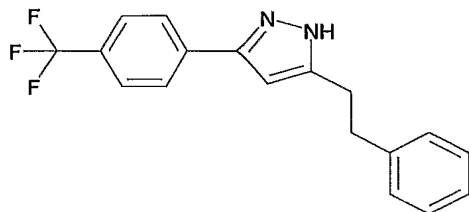
参考例 3 2 と同様にして 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド  
 15 および 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物を黄色油状物と  
 して得た。収率 91%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.09(6H, d, J=6.6Hz), 1.21(3H, d,  
 J=6.3Hz), 1.90(1H, m), 2.03-2.28(2H, m), 2.81(1H, m), 2.95(1H, m), 3.59  
 (1H, m), 3.90(2H, d, J=6.3Hz), 4.42(1H, d, J=18.3Hz), 4.55(1H, d, J=18.3  
 Hz), 6.26(1H, d, J=7.5Hz), 6.58(1H, m), 6.88-7.04(3H, m), 7.67(1H, m), 7.  
 20 78(1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 9.79(1H, s).

参考例 3 6 5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニ  
 ル]-1H-ピラゾール



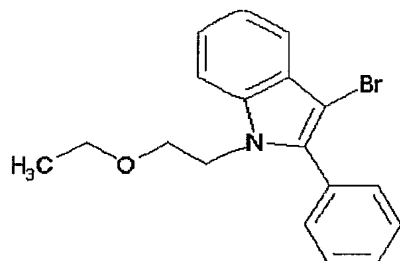
3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (1.20 g、5.00 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (3.25 g、7.50 mmol) および炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:2) で精製して、表題化合物 (630 mg、収率 40%) を無色結晶として得た。MS: m/z 315 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.79(1H, s), 6.99(1H, d, J=16.5Hz), 7.10(1H, d, J=16.5Hz), 7.28-7.39(3H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.87(2H, d, J=8.0Hz), 10.90(1H, s).

参考例 37 5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール



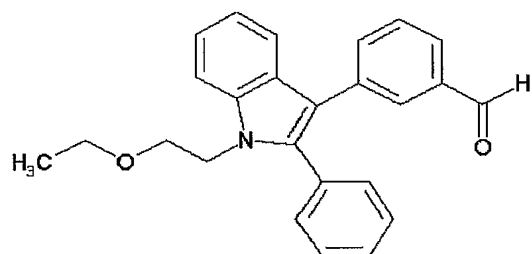
5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール (1.56 g、4.96 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) およびエタノール (30 mL) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、500 mg) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (880 mg、収率 56%) を無色結晶として得た。MS: m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

参考例 38 3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール



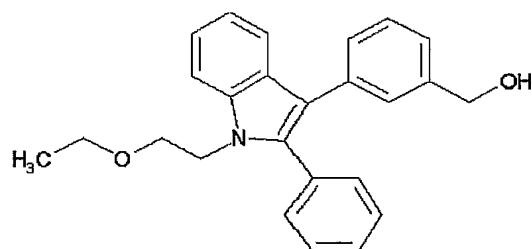
氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、0.48 g、12.0 mmol）を 3-ブromo-2-フェニル-1H-インドール（2.72 g、10.0 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 30 分間攪拌した。反応液に 2-クロロエチル エチル エーテル（1.65 mL、15.0 mmol）を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、表題化合物（2.60 g、収率 76%）を赤色油状物として得た。MS: m/z 344 (MH<sup>+</sup>).

参考例 39 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒド



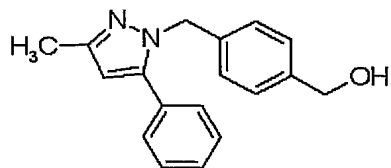
参考例 1 と同様にして、3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドールおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 30%, MS: m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

参考例 40 {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェニル}メタノール



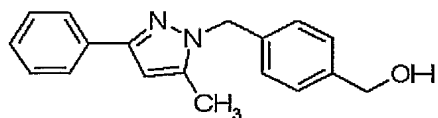
参考例 2 と同様にして、3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 97%, MS: m/z 372 (MH<sup>+</sup>).

参考例 4 1 {4-[(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



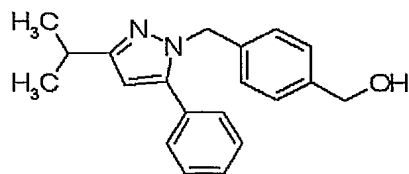
3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール (760 mg、5.0 mmol)、[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (850 mg、5.43 mmol)、炭酸カリウム (1.38g、10.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 120 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、表題化合物 (850 mg、収率 61%) を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.21 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.1Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m).

参考例 4 2 {4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



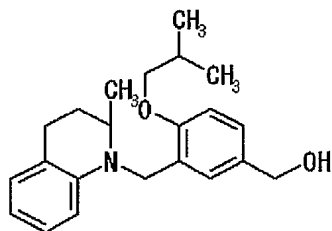
参考例 4 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、より後方に溶出するフラクションから、表題化合物 (205 mg、収率 14%) を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.66 (1H, t, J=5.8Hz), 2.33 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.27 (2H, s), 6.14 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.3Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.34-7.41 (3H, m).

参考例 4 3 {4-[(3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



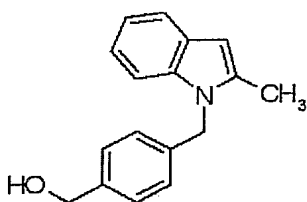
参考例 4 1 と同様にして、3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾールおよび  
[4-(クロロメチル)フェニル]メタノールから表題化合物 (285 mg、収率 9%) を  
無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (6H, d, J=7.0Hz), 1.64 (1H,  
5 t, J=5.8Hz), 2.99-3.09 (1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.8Hz), 5.30 (2H, s), 6.18  
(1H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.24-7.39 (7H, m).

参考例 4 4 {4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メタノール



10 参考例 3 3 と同様にして 4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 94%<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (6H, d, J=6.6Hz), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (1H, t, J=5.7Hz), 1.86 (1H, m), 2.01-2.22 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.80 (2H, d, J=6.3Hz), 4.41 (1H, d, J=18.3Hz), 4.4  
15 8-4.60 (3H, m), 6.32 (1H, d, J=7.8Hz), 6.55 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz), 6.93 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=7.2Hz), 7.13 (1H, d, J=2.1Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz).

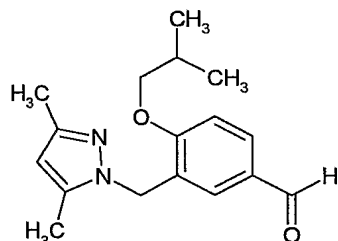
参考例 4 5 {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



20

参考例 18 および参考例 19 と同様にして、2-メチルインドールから表題化合物を淡黄色結晶として得た。(収率 14%、2 工程), MS:  $m/z$  252 ( $MH^+$ ).

参考例 46 3-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシベンズアルデヒド

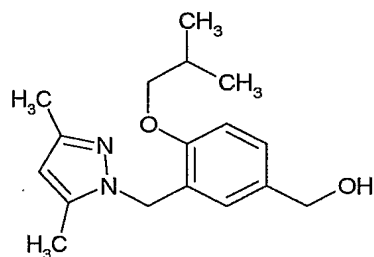


5

参考例 32 と同様にして 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド および 3,5-ジメチルピラゾールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 90%, MS (ESI+): 287 ( $M+H$ ).

参考例 47 {3-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシフェニル}メタノール

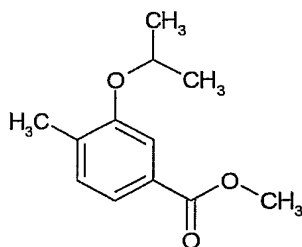
10



参考例 33 と同様にして 3-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 80%, MS (ESI+): 289 ( $M+H$ ).

参考例 48 3-イソプロポキシ-4-メチル安息香酸メチル

15

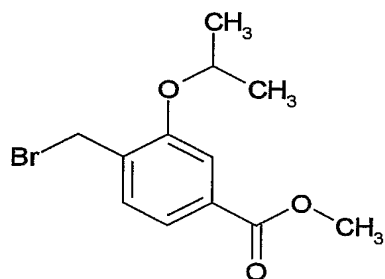


3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸メチル (5.28 g, 31.8 mmol)、炭酸カリウム



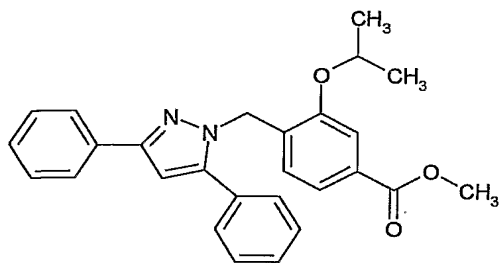
(6.59 g、47.7 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に、室温攪拌下、2-ブロモプロパン (3.58 mL、38.2 mmol) およびヨウ化カリウム (0.53 g、3.18 mmol) を加え、80 °C にて 7 時間攪拌した。反応液に 2-ブロモプロパン (1.79 mL、19.1 mmol) およびヨウ化カリウム (0.27 g、1.59 mmol) を加え、80 °C にてさらに 15 時間攪拌した。反応液を冷却した後、酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=19/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製して、表題化合物 (6.3 g、収率 96%) を無色油状物として得た。MS (ESI+): 209 (M+H).

参考例 49 4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチル



3-イソプロポキシ-4-メチル安息香酸メチル (1.0 g、4.8 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (0.92 g、5.19 mmol) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (3 mg) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製して、表題化合物 (0.89 g、収率 64%) を無色油状物として得た。MS (ESI+): 287 (M+H), 289.

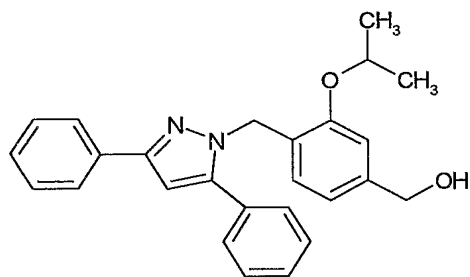
参考例 50 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル



3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール (0.36 g、1.65 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8.6 mL) 溶液に、室温攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、66 mg、1.65 mmol) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に 4-(ブロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (0.43 g、1.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.3 mL) 溶液およびヨウ化ナトリウム (22 mg、0.15 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1 ~ ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表題化合物 (0.59 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

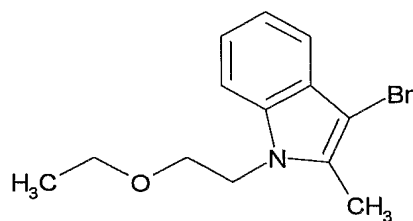
10 MS (ESI+): 427 (M+H).

参考例 5 1 {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノール



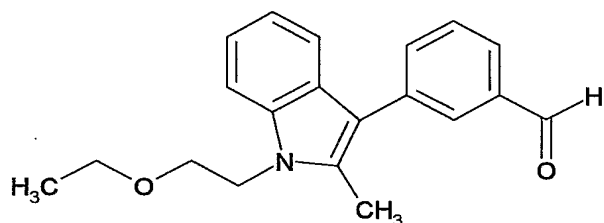
4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (0.59 g、1.38 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (52 mg、1.38 mmol) を加え、同温にて 2.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (0.89 g、2.76 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1 ~ ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (0.50 g、収率 92%) を無色油状物として得た。MS (ESI+): 399 (M+H).

参考例 5 2 3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール



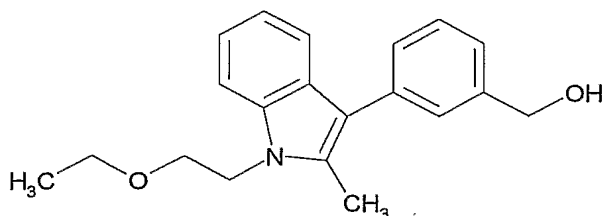
氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、1.44 g、36.0 mmol）を 3-ブromo-2-  
メチル-1H-インドール（6.30 g、30.0 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（30  
mL）溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 1 時間攪拌した。反応液に  
5 2-ブromoエチル エチル エーテル（5.07 mL、45.0 mmol）およびヨウ化ナトリウ  
ム（0.747 g、4.50 mmol）を加え、70 °C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃  
縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー（ヘキサン～25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、表題化合物（6.30 g、  
10 収率 74%）を暗紫色油状物として得た。MS m/z 282 (MH<sup>+</sup>).

参考例 5 3 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベン  
ズアルデヒド



参考例 1 と同様にして、3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インド  
ールおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として  
15 得た。収率 13%, MS m/z 308 (MH<sup>+</sup>).

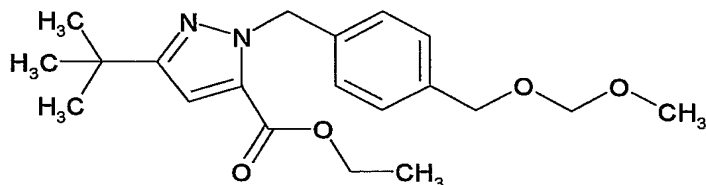
参考例 5 4 {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]フ  
ェニル} メタノール



20 参考例 2 と同様にして、3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-

3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 92%,  
MS  $m/z$  310 ( $MH^+$ ).

参考例 5 5 3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1H-  
ピラゾール-5-カルボン酸エチル



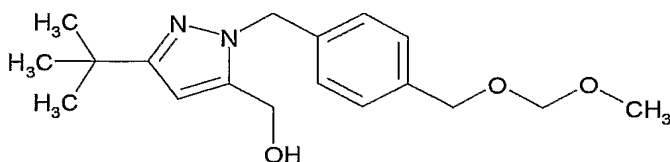
5

3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (3.00 g、15.3 mmol)、  
[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (2.50 g、16.0 mmol)、炭酸カリウム  
(2.11 g、15.3 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) の混合溶液を  
70 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナ  
トリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得ら  
れた油状物、N-エチルジイソプロピルアミン (8.00 mL、45.9 mmol) およびテト  
ラヒドロフラン (50 mL) の混合物に 0 °C でクロロメチル メチル エーテル (4.  
40 mL、46.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。反応液を  
室温で 1 晩攪拌した後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー  
(酢酸エチル:ヘキサン=1:3) に付し、表題化合物 (1.95 g、収率 35%) を無  
色油状物として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.31 (1H, t,  $J=7.1$ Hz), 1.32 (9H, s),  
3.39 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.70 (2H,  
s), 6.71 (1H, s), 7.15-7.33 (4H, m).

15

参考例 5 6 (3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1  
H-ピラゾール-5-イル)メタノール

20

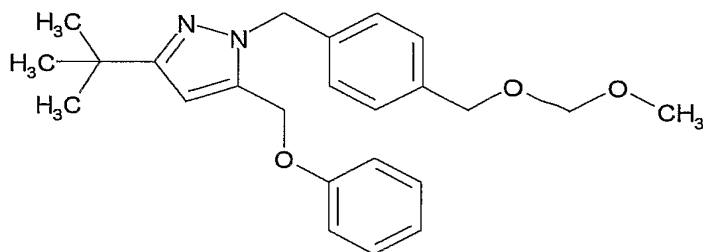


3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1H-ピラゾール-  
5-カルボン酸エチル (1.95 g、5.41 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液  
に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.26 g、5.5 mmol) を加え、室温で 3

0 分間攪拌した。反応混合物にエタノール (10 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.0 mL) を加えた後、析出した不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に付し、表題化合物 (1.45 g、収率 84%) を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32(9H, s), 1.57(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.39(3H, s), 4.49(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 5.36(2H, s), 5.55(2H, s), 6.10(1H, s), 7.05-7.13(2H, m), 7.24-7.33(2H, m).

参考例 5 7 3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール



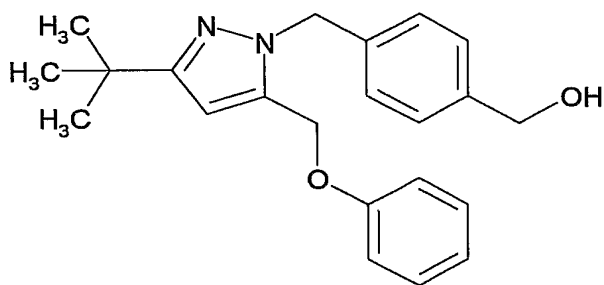
10

(3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (1.45 g、4.55 mmol)、フェノール (0.47 g、5.0 mmol)、トリブチルホスフィン (2.27 mL、9.11 mmol) およびテトラヒドロフラン (70 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.30 g、9.12 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) に付し、表題化合物 (1.66 g、収率 93%) を無色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33(9H, s), 3.40(3H, s), 4.55(2H, s), 4.68(2H, s), 4.83(2H, s), 5.37(2H, s), 6.21(1H, s), 6.80-7.10(5H, m), 7.18-7.32(4H, m).

15

20

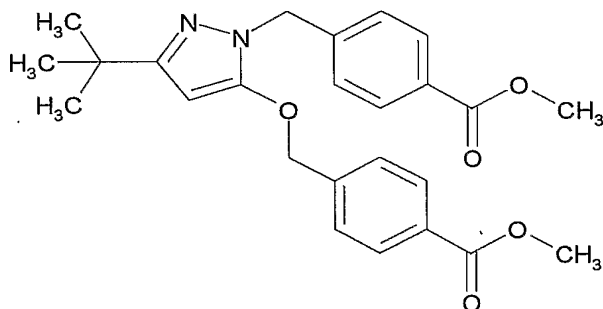
参考例 5 8 (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール



3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール (1.66 g、4.21 mmol)、濃塩酸 (0.2 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物を 1 晩還流させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に付し、表題化合物 (1.35 g、収率 91%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (9H, s), 4.65 (2H, s), 4.83 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.34 (4H, m).

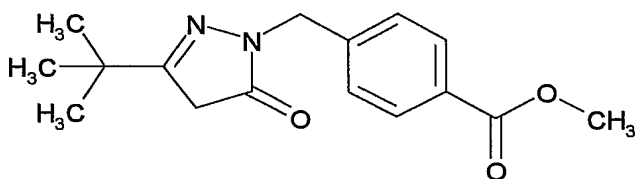
10 参考例 59 4-[(3-tert-ブチル-5-{[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]オキシ}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



15 5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (5.00 g、35.7 mmol)、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (17.16 g、74.91 mmol)、炭酸カリウム (10.5 g、76.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 60 °C で 1 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) に付し、表題化合物 (6.90 g、収率 44%) を無色油状物として得た。融点 93-94 °C.

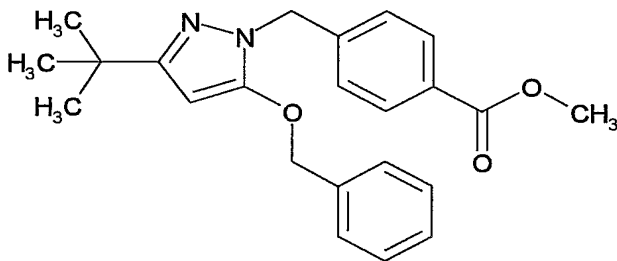
20 参考例 60 4-[(3-tert-ブチル-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イ

ル)メチル]安息香酸メチル



4-[(3-tert-ブチル-5-{{[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]オキシ}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (6.90 g、15.8 mmol)、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、0.35 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1 晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を濃縮し、表題化合物 (3.70 g、収率 81%) を無色結晶として得た。融点 161-162 °C.

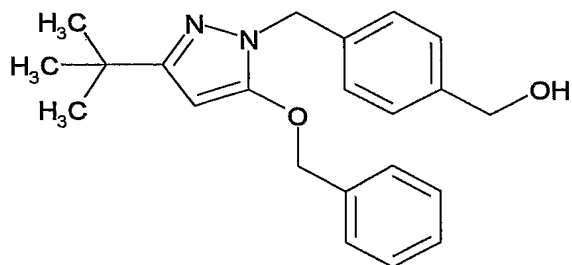
参考例 6 1 4-{{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチル



10

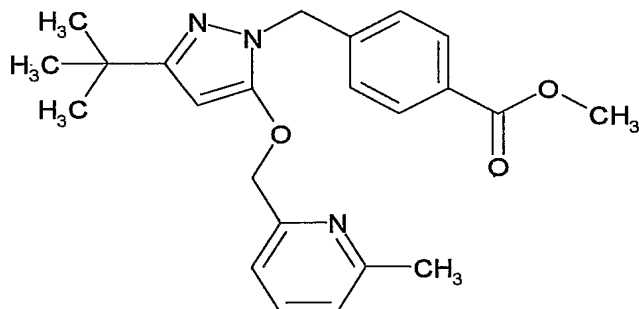
4-[(3-tert-ブチル-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (2.00 g、6.94 mmol)、臭化ベンジル (0.91 mL、7.7 mmol)、炭酸カリウム (0.96 g、6.9 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) に付し、表題化合物 (2.14 g、収率 81%) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29(9H, s), 3.90(3H, s), 5.01(2H, s), 5.19(2H, s), 5.49(1H, s), 7.00-7.37(7H, m), 7.92-8.00(2H, m).

20 参考例 6 2 (4-{{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール



4-[[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息  
香酸メチル (2.14 g、5.65 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に氷冷下、  
水素化リチウムアルミニウム (0.27 g、5.7 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌  
5 した。反応混合物にエタノール (10 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.  
0 mL) を加えた後、析出した不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリ  
カゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に付し、表題化合物 (1.  
97 g、収率 99%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28(9H, s),  
1.77(1H, br t), 4.62-4.70(2H, m), 5.00(2H, s), 5.13(2H, s), 5.47(1H, s),  
10 7.08-7.38(9H, m).

参考例 6 3 4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1  
H-ピラゾール-1-イル}メチル)安息香酸メチル

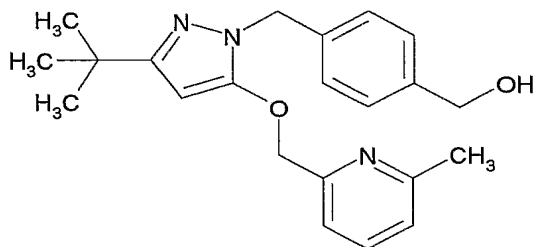


4-[(3-tert-ブチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安  
15 息香酸メチル (1.68 g、5.83 mmol)、(6-メチルピリジン-2-イル)メタノール (0.  
79 g、6.4 mmol)、トリブチルホスフィン (2.90 mL、11.6 mmol) およびテトラ  
ヒドロフラン (80 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.9  
4 g、11.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物  
にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。  
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) に付



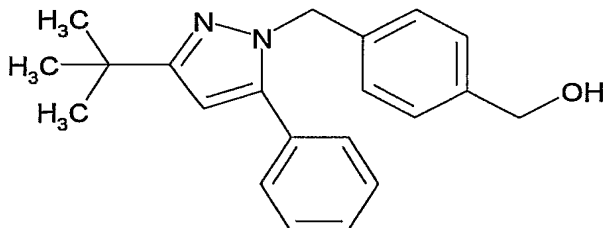
し、表題化合物 (2.14 g、収率 93%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  : 1.27 (9H, s), 2.54 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.47 (1H, s), 6.96 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.93–8.00 (2H, m).

- 5 参考例 6 4 [4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)フェニル]メタノール



- 4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)安息香酸メチル (2.14 g、5.44 mmol) のテトラヒドロフラン溶  
 10 液 (20 mL) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.26 g、5.5 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物にエタノール (10 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.0 mL) を加えた後、析出した不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1) に付し、表題化合物 (1.86 g、収率 94%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR  
 15 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (9H, s), 2.24 (1H, br s), 2.53 (3H, s), 4.64 (2H, br s), 5.09 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.97–7.08 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 7.51 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

参考例 6 5 {4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

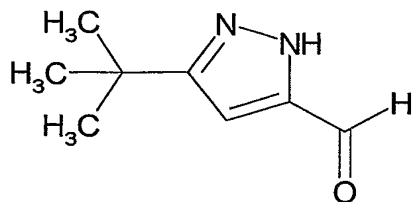


20

参考例 4 1 と同様にして、3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾールから表題

化合物を無色油状物として得た。収率 20%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (9H, s), 1.68 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.65 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.27-5.35 (2H, m), 6.20 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23-7.37 (7H, m).

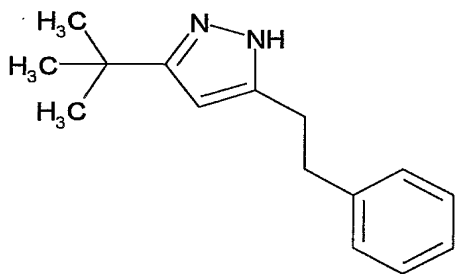
参考例 6 6 3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド



5

3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (4.0 g、20.4 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (800 mg、21.1 mmol) を 0 °C で少量ずつ加え、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (7.6 g) を加え、室温で 30 分間攪拌後、不溶物を  
10 濾別した。濾液を濃縮して残渣をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (10.0 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (2.13 g、収率 69%) を無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (9H, s), 6.65 (1H, s), 9.95 (1H, s).

参考例 6 7 3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール

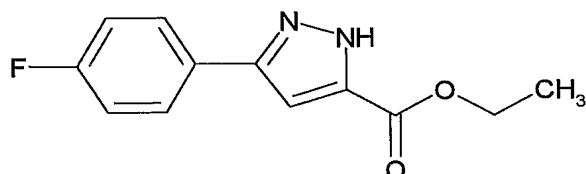


15

3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (1.52 g、10.0 mmol)、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (6.50 g、15.0 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層  
20 を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、淡黄色結晶を得た。得られた結晶をエタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭

素 (50% 含水品、2.0 g) を加え、大気圧の水素雰囲気下、3 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (1.90 g、収率 83%) を無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (9H, s), 2.90–2.99 (4H, m), 5.89 (1H, s), 7.18–7.33 (5H, m).

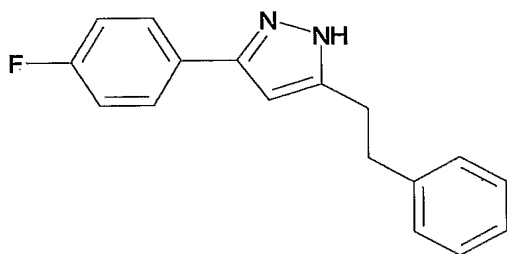
5 参考例 6 8 3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル



3-(4-フルオロベンゾイル)ピルビン酸エチル (11.3 g、47.4 mmol)、ヒドラジンー水和物 (2.50 g、50.0 mmol)、エタノール (50 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して水に注ぎ、析出固体を濾取し、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (11.0 g、定量的) を無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.05–7.18 (3H, m), 7.76 (2H, dd,  $J=8.2, 5.4\text{Hz}$ ), 11.21 (1 H, s).

10

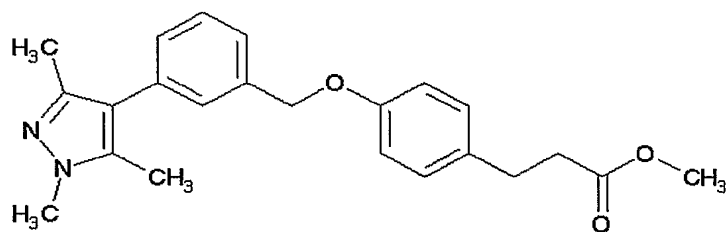
参考例 6 9 3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール



15 参考例 6 6 および参考例 6 7 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 40%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.99 (4H, s), 6.31 (1H, s), 7.01–7.12 (2H, m), 7.15–7.36 (5H, m), 7.63–7.74 (2H, m).

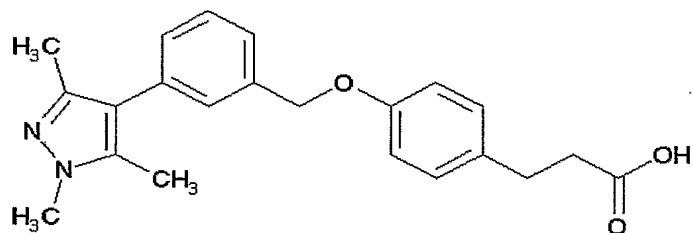
実施例 1 3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

20



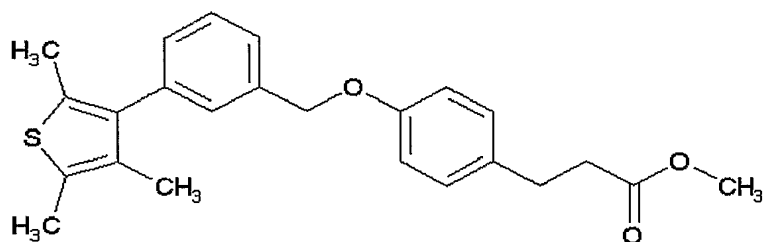
- 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (0.541 g、3.00 mmol)、[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノール (0.433 g、2.00 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.747 mL、3.00 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.757 g、3.00 mmol) を少量ずつ加え、室温まで昇温して 22 時間攪拌した。反応液にヘキサン (15 mL) を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.406 g、収率 54%) を淡黄色油状物として得た。
- MS:  $m/z$  379 ( $MH^+$ ).

実施例 2 3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



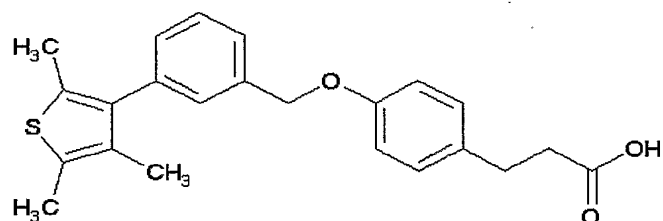
- 3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.406 g、1.07 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.391 g、定量的) を無色針状晶として得た。MS:  $m/z$  365 ( $MH^+$ ).

実施例 3 3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 1 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび [3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 80%, MS:  $m/z$  395 ( $MH^+$ ).

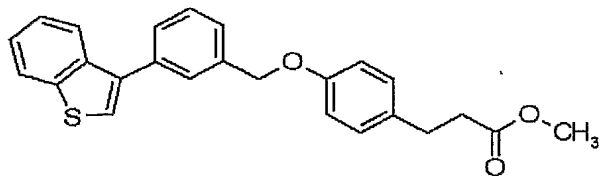
- 5 実施例 4 3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 2 と同様にして、3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 72%, MS:  $m/z$  381 ( $MH^+$ ).

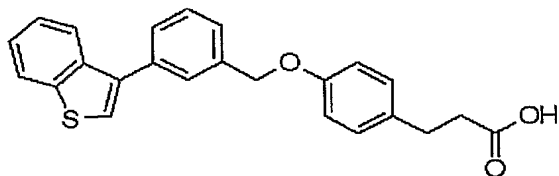
10

実施例 5 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



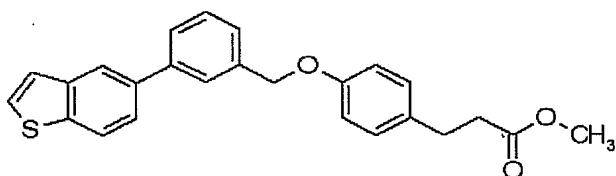
[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノール (0.70 g、2.91 mmol)、  
 15 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (0.58 g、3.22 mmol) およびトリ  
 ブチルホスフィン (0.95 mL、3.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 mL)  
 溶液に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.96 g、3.80 mmol) を少量ず  
 つ加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテル (40 mL) で希  
 釈し、析出物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ  
 20 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) に付し、表題化合物 (1.0  
 g、収率 85%) を無色油状物として得た。MS:  $m/z$  403 ( $MH^+$ ).

実施例 6 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



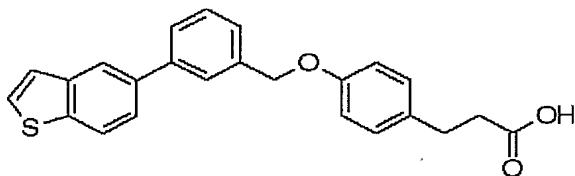
3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン  
 5 酸メチル (0.80 g、1.99 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解した。この溶液に 85% 水酸化カリウム (0.28 g、4.24 mmol) の水溶液 (5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテ  
 10 ルーヘキサンで洗浄して、表題化合物 (0.70 g、収率 91%) を無色プリズム晶として得た。MS: m/z 371 (M-OH), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.65 (2H, t, J=7.4Hz), 2.92 (2H, t, J=7.4Hz), 5.13 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.98 (9H, m).

実施例 7 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 5 と同様にして、[3-(ベンゾチオフェン-5-イル)フェニル]メタノールおよび 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 82%, MS: m/z 403 (MH<sup>+</sup>).

20 実施例 8 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



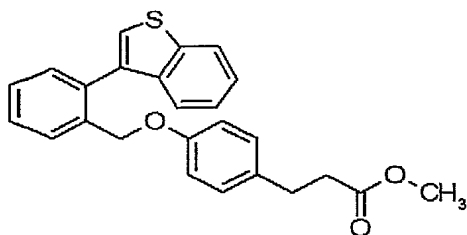
実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。

収率 94%,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.65 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ),

5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37-7.68 (6H,

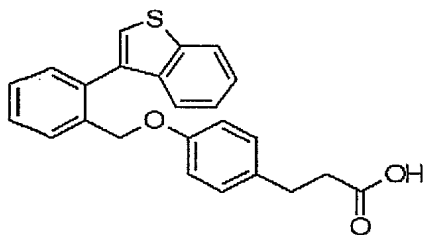
5 m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

実施例 9 3-(4-{[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



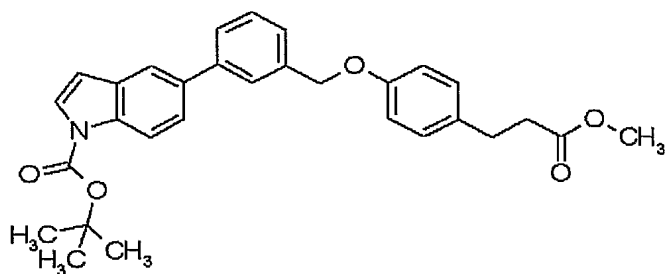
実施例 5 と同様にして、[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノールおよび 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 93%, MS:  $m/z$  403 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 10 3-(4-{[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



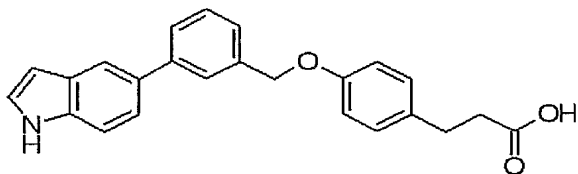
実施例 6 と同様にして、3-(4-{[2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 81%,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.61 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.85 (2H, s), 6.72 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.94 (9H, m).

実施例 11 3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドル-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



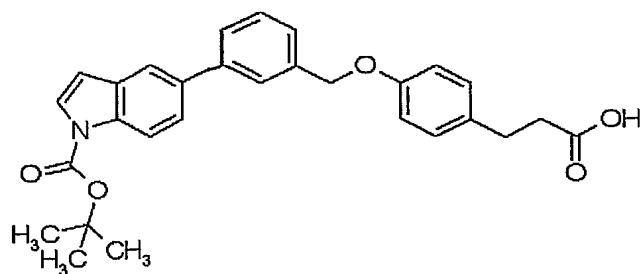
実施例 5 と同様にして、5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルおよび 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 90%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.69 (9 H, s), 2.60 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.35-7.62 (5H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, br d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

実施例 12 および 13 3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸および 3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



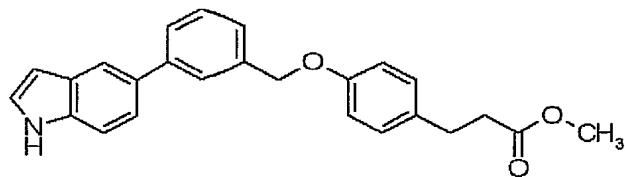
3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (3.8 g, 7.83 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (30 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液に 8 5% 水酸化カリウム (1.0 g, 15.1 mmol) の水溶液 (10 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をジエチルエーテル-ヘキサンで結晶化させて、3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (2.2 g, 収率 76%) を 20 無色針状晶として得た。MS:  $m/z$  372 ( $\text{MH}^+$ ).





残った濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:5～1:3～1:2）に付し、次いでジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて、3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸（74 mg、収率 2%）を無色プリズム晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.69(9H, s), 2.65(2H, t, J=7.6Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 5.11(2H, s), 6.61(1H, d, J=3.6Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.14(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.80(7H, m), 8.18(1H, d, J=8.4Hz).

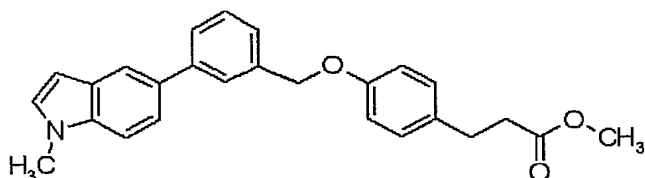
実施例 14 3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸（1.0 g、2.69 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液に 2 mol/L トリメチルシリルジアゾメタンジエチルエーテル溶液（1.5 mL、3.0 mmol）を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:5～1:3～1:2）に付し、表題化合物（0.90 g、収率 86%）を淡黄色油状物として得た。

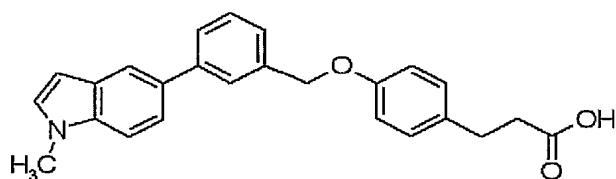
MS: m/z 386 (MH<sup>+</sup>).

実施例 15 3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



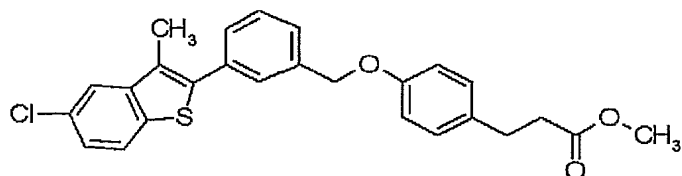
3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.40 g, 1.04 mmol)、ヨードメタン (0.18 mL, 2.89 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g, 3.62 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を室温で 4 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3~1:2) に付し、表題化合物 (0.23 g、収率 56%) を無色プリズム晶として得た。MS: m/z 400 (MH<sup>+</sup>).

10 実施例 16 3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



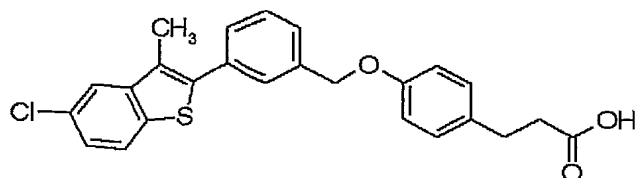
実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡緑色プリズム晶として得た。収率 88%, MS: m/z 386 (MH<sup>+</sup>).

15 実施例 17 3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



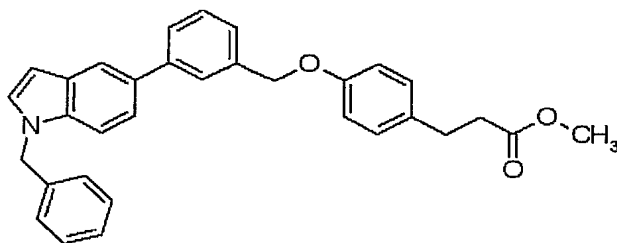
20 実施例 5 と同様にして、[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)フェニル]メタノールおよび 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 100%, MS: m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

実施例 18 3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



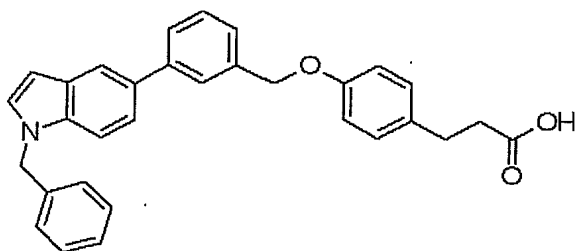
実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 94%,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.43-7.60 (4H, m), 7.69 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

実施例 19 3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 15 と同様にして、3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 2%, MS:  $m/z$  476 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 20 3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

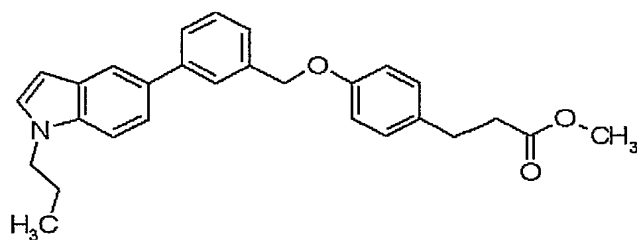


実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 78%, MS:  $m/z$  462 ( $\text{MH}^+$ ).

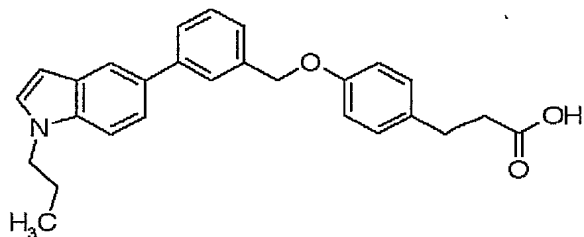
実施例 2 1 および 2 2 3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.65 g、1.69 mmol) および水素化ナトリウム (60% 油性、80 mg、2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) の混合溶液を氷冷下 20 分間攪拌した。この溶液に 1-ヨードプロパン (0.25 mL、2.56 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:2~1:1) に付し、表題化合物を得た。

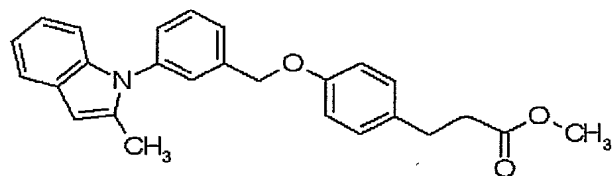
3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.41 g、収率 57%)、無色油状物、MS: m/z 428 (MH<sup>+</sup>)。



3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (0.19 g、収率 27%)、無色針状晶、MS: m/z 414 (MH<sup>+</sup>)。



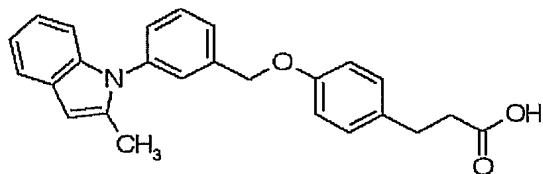
実施例 2 3 3-(4-{[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 5 と同様にして、[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)フェニル]メタノールおよび 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%, MS:  $m/z$  400 ( $MH^+$ ).

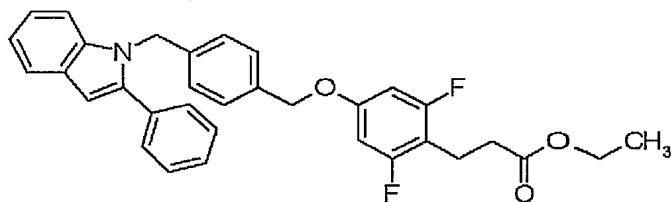
実施例 2 4 3-(4-{[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フ

5 エニル)プロパン酸



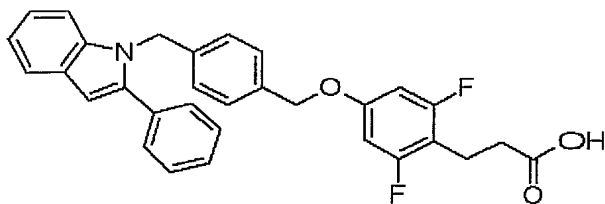
実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 87%, MS:  $m/z$  386 ( $MH^+$ ).

10 実施例 2 5 3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸エチル



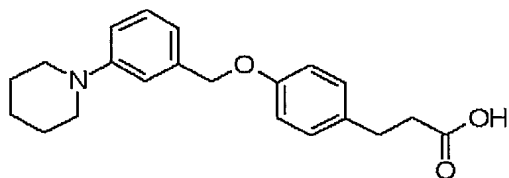
実施例 5 と同様にして、{4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールおよび 3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸  
15 エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 70%, MS:  $m/z$  526 ( $MH^+$ ).

実施例 2 6 3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 6 と同様にして、3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物  
20 を無色プリズム晶として得た。収率 84%, MS:  $m/z$  498 ( $MH^+$ ).

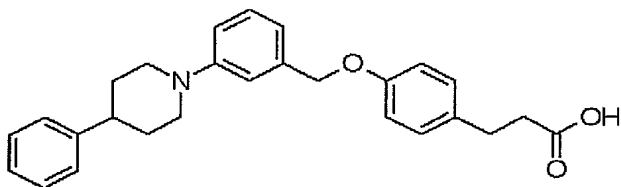
実施例 27 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル}プロパン酸



3-{4-[3-(3-ブロモベンジル)オキシ}フェニル}プロパン酸メチル (0.3 g、0.86 mmol)、ピペリジン (0.13 mL、1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (31 mg、34  $\mu$ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (32 mg、52  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (0.39 g、1.2 mmol) およびトルエン (6.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、80 °C にて 22 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、黄色油状物 (124 mg) を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム 水溶液 (0.7 mL)、メタノール (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (4.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて pH7 に調整し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (グラジエントサイクル A) にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にて pH7 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物 (32 mg、収率 27%) をオレンジ色粉末として得た。

MS (APCI-) : 338 (M-H).

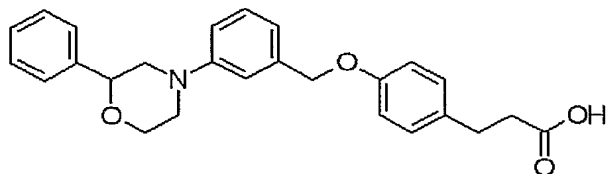
20 実施例 28 3-(4-{[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 27 と同様にして、3-{4-[3-(3-ブロモベンジル)オキシ}フェニル}プロパン酸メチルおよび 4-フェニルピペリジンから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 52%  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81-2.03 (4H, m), 2.58-2.72 (3H, m),

2.77-2.97 (4H, m), 3.83 (2H, d, J=12.6Hz), 5.00 (2H, s), 6.87-6.98 (4H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18-7.36 (6H, m).

実施例 29 3-(4-{[3-(2-フェニルモルホリン-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



5

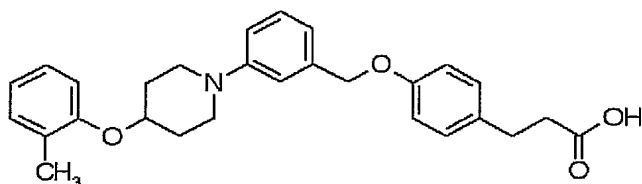
3-{4-[ (3-ブロモベンジル) オキシ] フェニル} プロパン酸メチル (0.3 g、0.86 mmol)、2-フェニルモルホリン (0.21 g、1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (31 mg、34  $\mu$ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (32 mg、52  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (0.39 g、1.2 mmol) およびトルエン (6.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、80  $^{\circ}$ C にて 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。次いで、得られた油状物、メタノール (4.0 mL) およびテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物に、室温攪拌下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて pH7 に調整し、酢酸エチルにて抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製して、表題化合物 (0.18 g、収率 36%) を黄色油状物として得た。

10

15

MS (APCI-) : 416 (M-H).

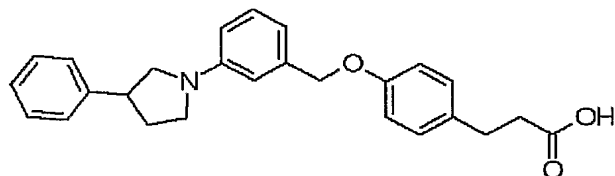
20 実施例 30 3-[4-( {3-[4-(2-メチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] ベンジル} オキシ) フェニル] プロパン酸



実施例 29 と同様にして、3-{4-[ (3-ブロモベンジル) オキシ] フェニル} プロパン酸メチルおよび 4-(2-メチルフェノキシ) ピペリジンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 38%, MS (APCI-) : 444 (M-H).

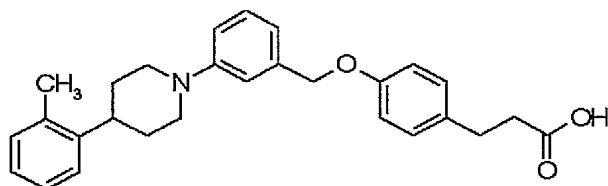
25

実施例 3 1 3-(4-{[3-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



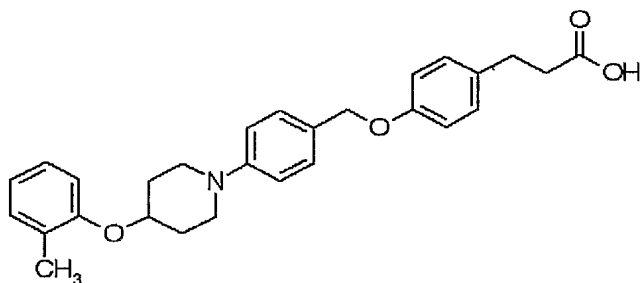
5 実施例 2 9 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 3-フェニルピロリジンから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 52%, MS (APCI-): 400 (M-H).

実施例 3 2 3-[4-({3-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



10 実施例 2 9 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 4-(2-メチルフェニル)ピペリジンから表題化合物を茶色油状物として得た。収率 28%, MS (APCI-): 428 (M-H).

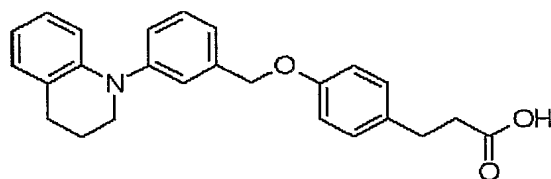
実施例 3 3 3-[4-({4-[4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



15 実施例 2 9 と同様にして、3-{4-[(4-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジンから表題化合物を無色結晶として得た。収率 16%, MS (APCI-): 444 (M-H).

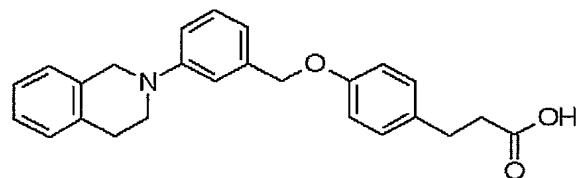
20 実施例 3 4 3-(4-{[3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸





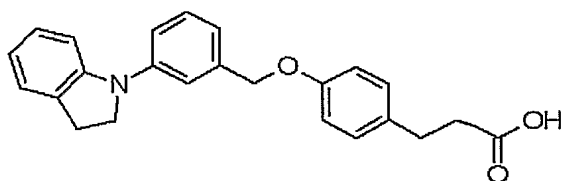
3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル (0.3 g、0.86 mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.17 mL、1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (31 mg、34  $\mu$ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (32 mg、52  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (0.39 g、1.2 mmol) およびトルエン (6.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、90  $^{\circ}$ C にて 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL)、メタノール (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (4.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルおよび 1 規定塩酸にて分液し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を分取 HPLC (グラジエントサイクル A) にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にて pH7 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物 (60 mg、収率 18%) をベージュ色粉末として得た。MS (APCI-) : 386 (M-H).

実施例 35 3-(4-{[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



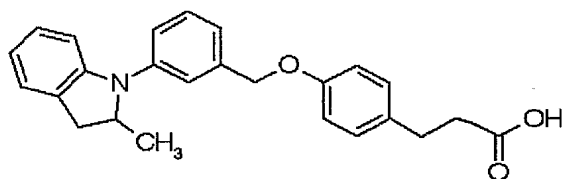
20 実施例 34 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパ  
ン酸メチルおよび 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから表題化合物を茶色粉  
末として得た。収率 10%, MS (APCI-) : 386 (M-H).

実施例 36 3-(4-{[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよびインドリンから表題化合物を緑色粉末として得た。収率 13%, MS (APCI-) : 372 (M-H).

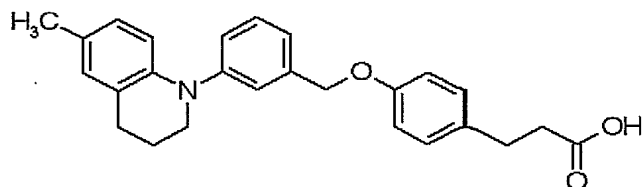
- 5 実施例 3 7 3-(4-{[3-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 2-メチルインドリンから表題化合物を緑色油状物として得た。

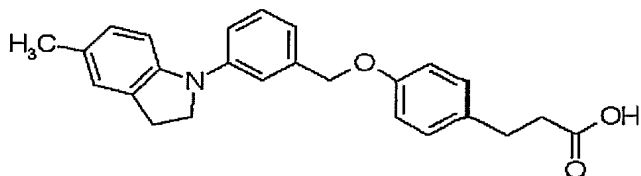
- 10 収率 10%, MS (APCI-) : 386 (M-H).

実施例 3 8 3-(4-{[3-(6-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



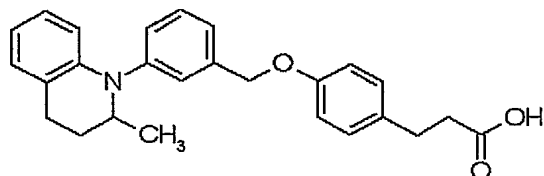
- 15 実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 15%, MS (APCI-) : 400 (M-H).

実施例 3 9 3-(4-{[3-(5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 34 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 5-メチルインドリンから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 29%, MS (APCI-): 386 (M-H).

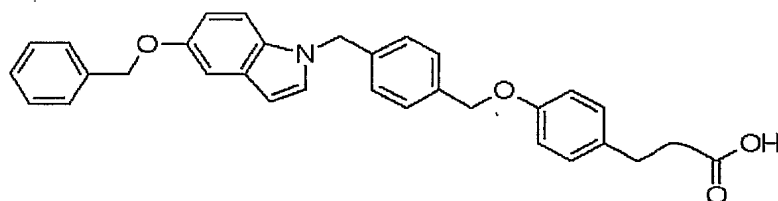
5 実施例 40 3-(4-{[3-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



実施例 34 と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチルおよび 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 13%, MS (APCI-): 400 (M-H), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10 δ : 1.16 (3H, d, J=6.6Hz), 1.84 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.65 (2H, t, J=7.8Hz), 2.74-2.98 (4H, m), 3.91 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.1, 0.6Hz), 6.67 (1H, m), 6.84-6.93 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=6.6Hz), 7.09-7.23 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=7.8Hz).

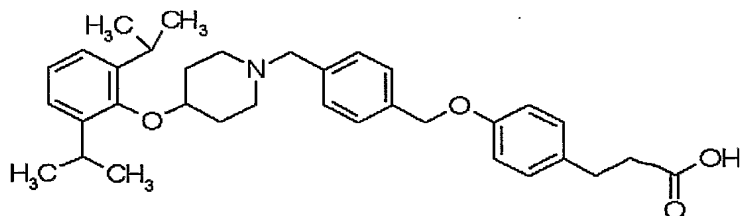
15 実施例 41 3-{4-[(4-{[5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール (0.19 g, 0.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、35 mg, 0.86 mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。得られた混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.25 g, 0.78 mmol) を加えて室温で 12 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、油状物を得た。

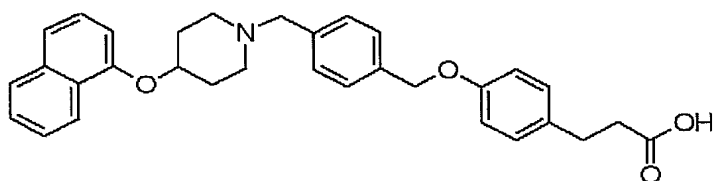
次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL)、メタノール (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (200 mg、収率 49%) をベージュ色結晶として得た。MS (APCI-) : 490 (M-H) .

実施例 4 2 3-[4-[(4-{[4-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸



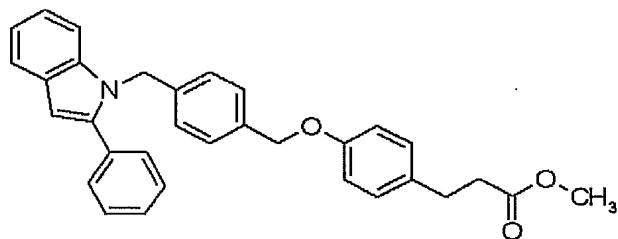
3-[4-[(4-{[4-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸メチル (0.20 g、0.52 mmol)、2,6-ジイソプロピルフェノール (0.15 mL、0.78 mmol)、トリブチルホスフィン (0.20 mL、0.78 mmol) およびテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物に、0 °C 攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.20 g、0.78 mmol) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL)、メタノール (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて中和した後、酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (45 mg、収率 16%) を無色結晶として得た。MS (APCI-) : 528 (M-H) .

実施例 4 3 3-[4-[(4-{[4-(1-ナフチルオキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル]プロパン酸



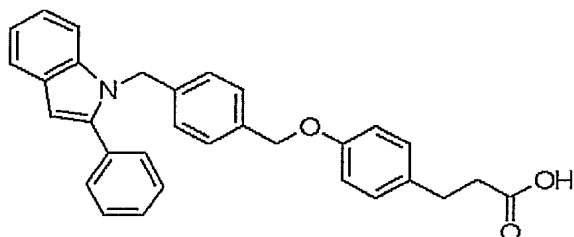
実施例 4 2 と同様にして、3-[4-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチルおよび 1-ナフトールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 9%, MS (APCI-): 494 (M-H).

- 5 実施例 4 4 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル



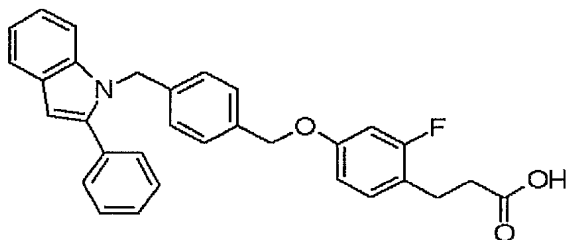
- 2-フェニルインドール (0.17 g, 0.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、35 mg, 0.86 mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。得られた混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.25 g, 0.78 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して、表題化合物 (0.17 g、収率 46%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.66 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.00-7.20 (7H, m), 7.29-7.47 (7H, m), 7.67 (1H, m).

- 15 実施例 4 5 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル (0.17 g、0.36 mmol) をメタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) の混合溶液に溶解し、室温攪拌下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.71 mL) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液  
 5 を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル=4/1 より結晶化して、表題化合物 (0.15 g、収率 88%) を無色結晶として得た。MS (APCI-) : 460 (M-H), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.63 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.97 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.87 (2H,  
 10 d, J=8.7 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.19 (5H, m), 7.28-7.47 (7H, m), 7.67 (1H, m).

実施例 46 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

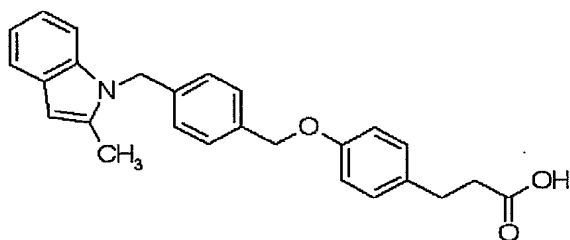


15 3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (0.29 g、1.34 mmol)、{4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (0.38 g、1.22 mmol)、トリブチルホスフィン (0.46 mL、1.83 mmol) およびテトラヒドロフラン (7.6 mL) の混合物に、0 °C 攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.46 g、1.83 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反  
 20 応液にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、無色油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL)、メタノール (5.0 mL) およびテトラヒ  
 25 ドロフラン (10.0 mL) の混合物を室温にて 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 規定塩酸、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (0.46 g、収率 79%) を無色結晶として得た。MS (APCI-) : 478 (M-H),

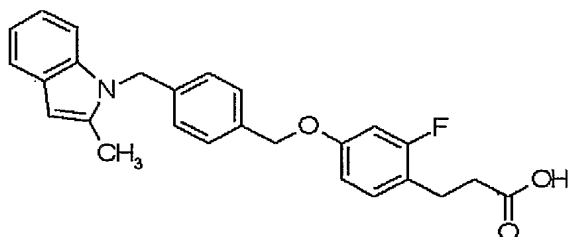
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.64 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.96 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.61–6.70 (3H, m), 7.01–7.20 (6H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34–7.47 (5H, m), 7.67 (1H, m).

実施例 47 3-[4-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



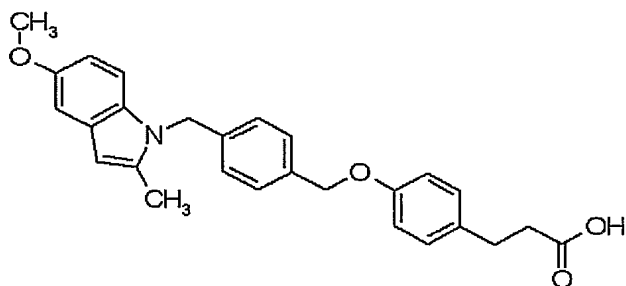
実施例 46 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 メチルおよび {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を桃色結晶として得た。収率 87%, MS (APCI-) : 398 (M-H).

実施例 48 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



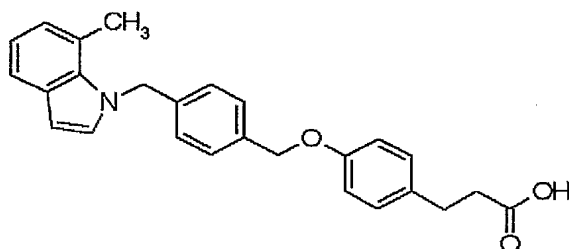
実施例 46 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 エチルおよび {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 90%, MS (APCI-) : 416 (M-H).

実施例 49 3-[4-({4-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



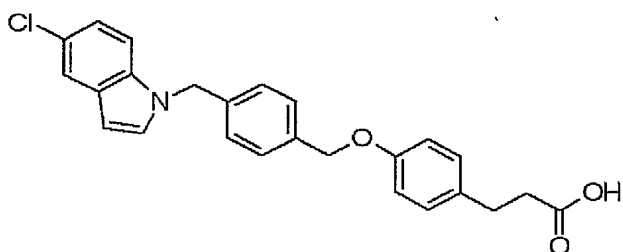
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{{4-[(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル})プロパン酸メチルおよび 5-メトキシ-2-メチル-1H-インドールから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 50%, MS (APCI-) : 428 (M-H)。

- 5 実施例 5 0 3-[4-({4-[(7-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{{4-[(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル})プロパン酸メチルおよび 7-メチル-1H-インドールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 56%, MS (APCI-) : 398 (M-H)。

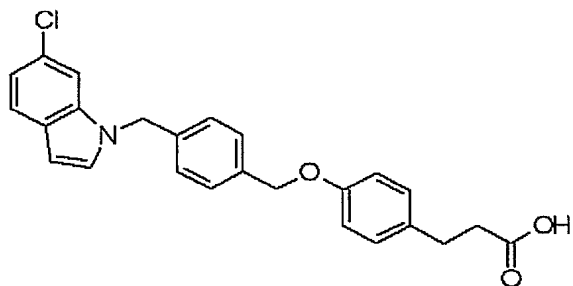
- 10 実施例 5 1 3-[4-({4-[(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{{4-[(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル})プロパン酸メチルおよび 5-クロロ-1H-インドールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 71%, MS (APCI-) : 418 (M-H), 420.

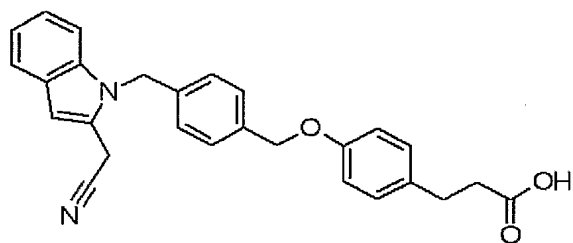
- 15 実施例 5 2 3-[4-({4-[(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸





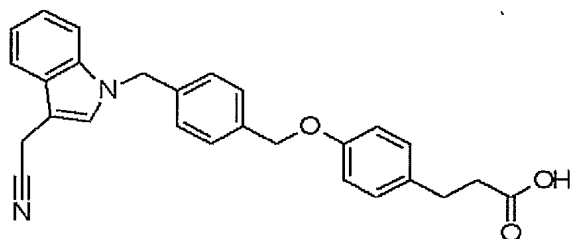
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 6-クロロ-1H-インドールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 81%, MS (APCI-) : 418 (M-H), 420.

- 5 実施例 5 3 3-{4-[(4-{[2-(シアノメチル)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



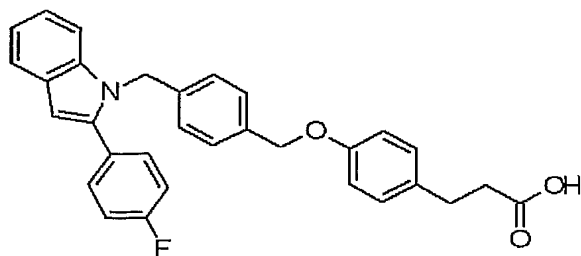
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 1H-インドール-2-イルアセトニトリルから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 8%, MS (APCI-) : 423 (M-H).

- 10 実施例 5 4 3-{4-[(4-{[3-(シアノメチル)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



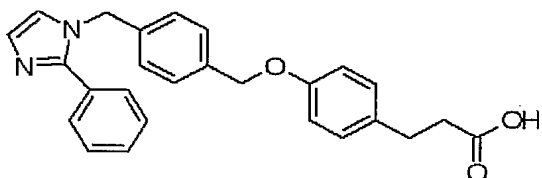
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 1H-インドール-3-イルアセトニトリルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 64%, MS (APCI-) : 423 (M-H).

- 15 実施例 5 5 3-{4-[(4-{[2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



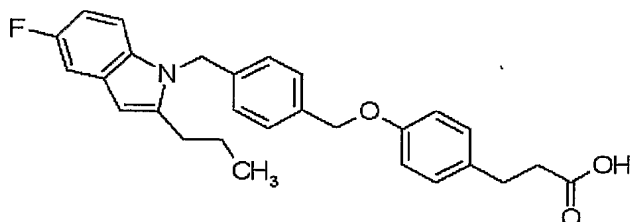
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{{4-(クロロメチル)ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 29%, MS (APCI-) : 478 (M-H).

- 5 実施例 5 6 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



- 10 実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{{4-(クロロメチル)ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび 2-フェニル-1H-イミダゾールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 71%, MS (APCI-) : 411 (M-H).

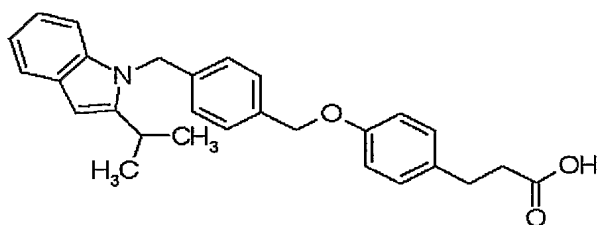
実施例 5 7 3-[4-({4-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



- 15 5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール (0.17 g、0.98 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6.2 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、39 mg、0.98 mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。得られた混合物に 3-(4-{{4-(クロロメチル)ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.31 g、0.98 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.15 g、0.98 mmol) を加えて室温で 17 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、  
20 水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して、

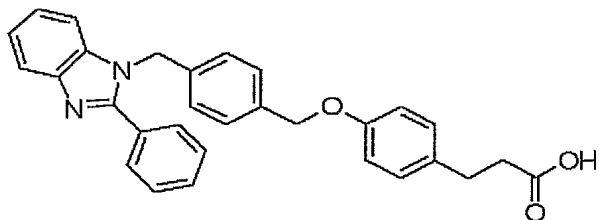
油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL)、メタノール (5.0 mL) およびテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 規定塩酸および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を  
 5 分取 HPLC (グラジエントサイクル A) にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にて pH7 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物 (0.13 g、収率 31%) を無色結晶として得た。MS (APCI-) : 444 (M-H).

実施例 5 8 3-[4-({4-[ (2-イソプロピル-1H-インドール-1-イル) メチル] ベンジル} オキシ) フェニル] プロパン酸  
 10



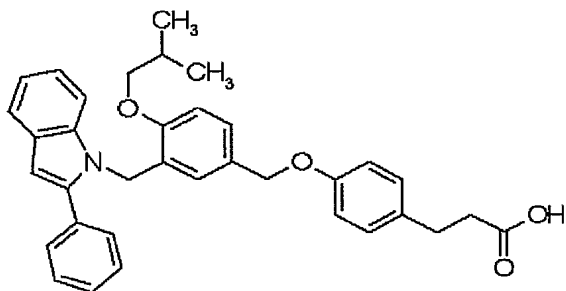
実施例 5 7 と同様にして、3-(4-{{4-(クロロメチル) ベンジル} オキシ} フェニル) プロパン酸メチルおよび ジャーナル オブ メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.)、1996 年、39 巻、892-903 頁に記載の方法に従って合成した 2-イソ  
 15 プロピル-1H-インドールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 20%, MS (APCI-) : 426 (M-H).

実施例 5 9 3-[4-({4-[ (2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] ベンジル} オキシ) フェニル] プロパン酸



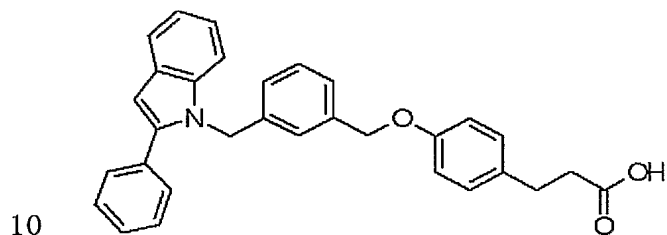
実施例 5 7 と同様にして、3-(4-{{4-(クロロメチル) ベンジル} オキシ} フェニル) プロパン酸メチルおよび 2-フェニル-1H-ベンズイミダゾールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 67%, MS (APCI-) : 461 (M-H).

実施例 6 0 3-[4-({4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



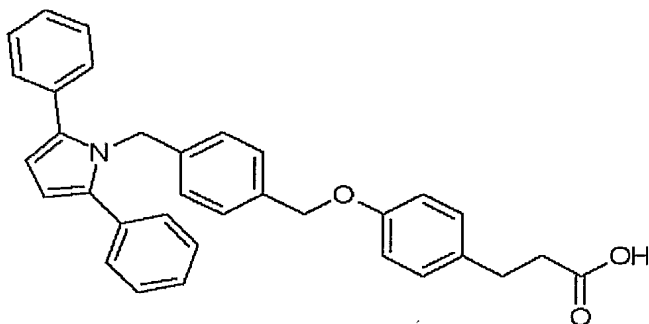
5 実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび {4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 62%, MS (APCI-) : 532 (M-H).

実施例 6 1 3-[4-({3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび {3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色粉末として得た。収率 69%, MS (APCI-) : 460 (M-H).

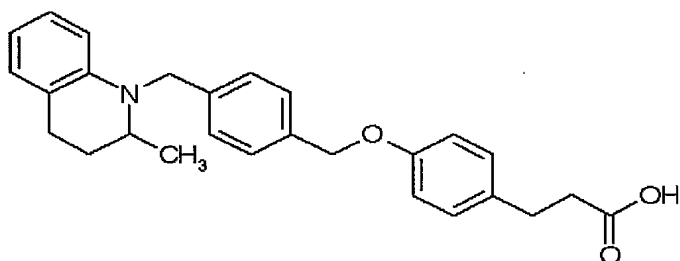
15 実施例 6 2 3-[4-({4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび  
{4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表  
題化合物を無色結晶として得た。収率 56%, MS (APCI-): 486 (M-H),

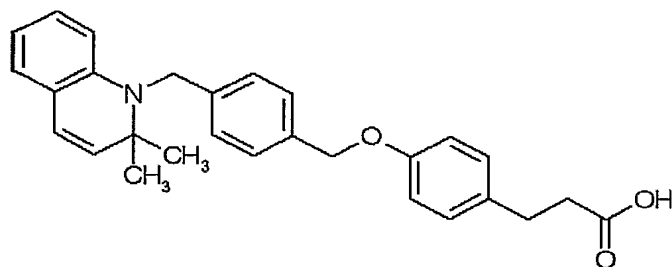
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.64 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.92 (2H,  
s), 5.23 (2H, s), 6.35 (2H, s), 6.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.4 Hz),  
7.10 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.21-7.39 (10H, m).

実施例 6 3 3-[4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]  
ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



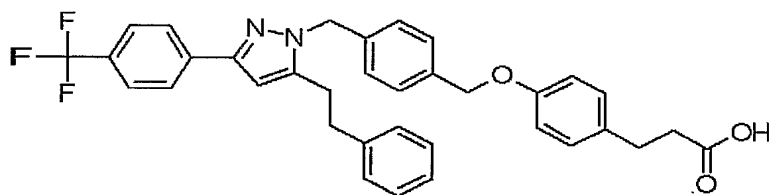
2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.19 mL, 1.32 mmol) の N,N-ジメ  
チルホルムアミド (3.5 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油  
性、53 mg、1.32 mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。得られた混合物に  
3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.35  
g、1.10 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.20 g、1.32 mmol) を加えて室温で  
18 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶  
液、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮  
し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液  
(2.2 mL)、メタノール (4.0 mL) およびテトラヒドロフラン (8.0 mL) の混合物  
を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて pH7 に調整した後、酢  
酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/  
酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (0.21 g、  
収率 47%) をベージュ色結晶として得た。MS (APCI-): 414 (M-H).

実施例 6 4 3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジ  
ル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 6 3 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルおよび ジャーナル オブ メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.), 1998 年、41 巻、623-639 頁に記載の方法に従って合成した 2, 2-ジメチル-1, 2-ジヒドロキノリンから表題化合物を無色結晶として得た。収率 38%, MS (APCI-): 426 (M-H).

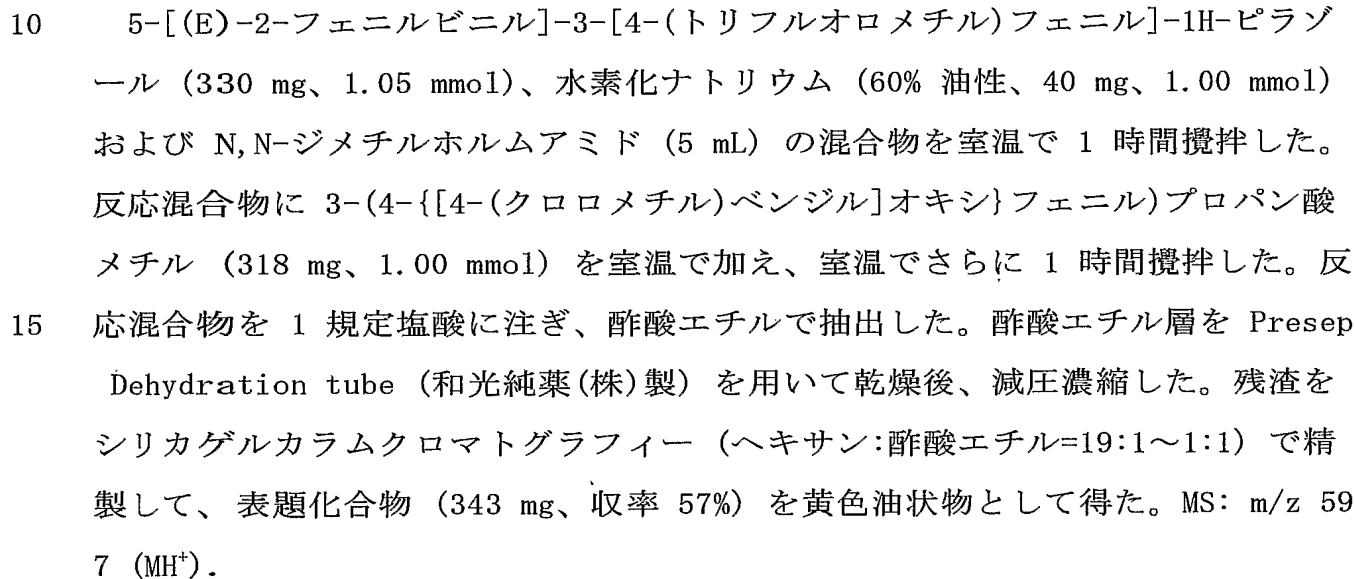
実施例 6 5 3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



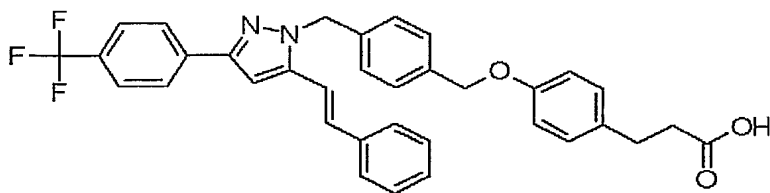
5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール (350 mg、1.11 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、40 mg、1.00 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318 mg、1.00 mmol) を室温で加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和

5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.1Hz), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz).

ン酸メチル

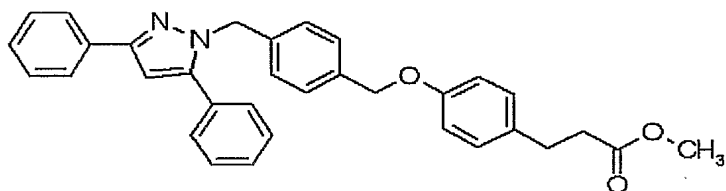


20 実施例 6 7 3-(4-{[4-(5-{(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



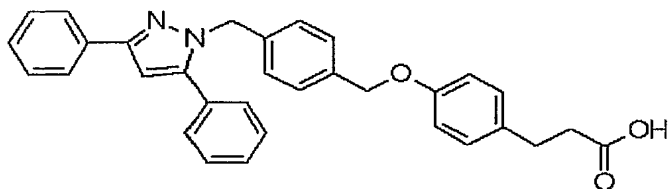
3-(4-{[4-({5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (250 mg、0.419 mmol) をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温  
 5 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (220 mg、収率 90%) を無色結晶として得た。MS:  $m/z$  583 ( $MH^+$ ),  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 2.45 (2H, t,  $J=7.5$ Hz), 2.72 (2H, t,  $J=7.5$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.09  
 10 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.22-7.46 (10H, m), 7.64 (2H, d,  $J=7.4$ Hz), 7.77 (2H, d,  $J=8.2$ Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 12.05 (1H, s).

実施例 6 8 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル



15 実施例 6 6 と同様にして、3,5-ジフェニル-1H-ピラゾールおよび 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 93%, MS:  $m/z$  503 ( $MH^+$ ).

実施例 6 9 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

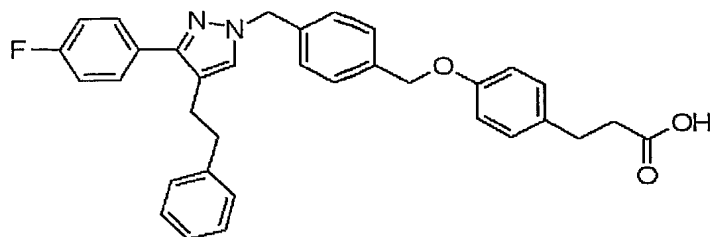


20 実施例 6 7 と同様にして、3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 79%, MS:  $m/z$  489 ( $MH^+$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.64 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.66 (1H,



s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.30-7.45 (10H, m), 7.84-7.90 (2H, m).

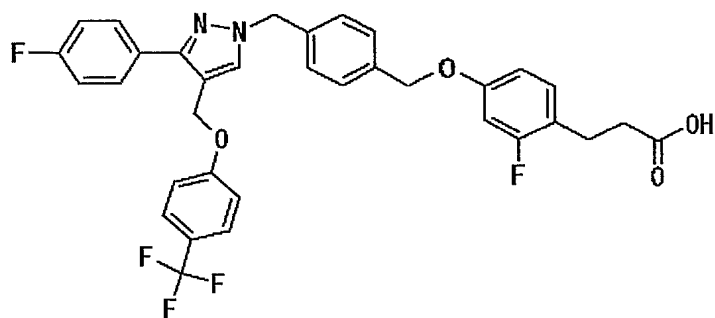
実施例 70 3-{4-[ (4-{[3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (190 mg、1.00 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、40 mg、1.00 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318 mg、1.00 mmol) を室温で加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この油状物を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (660 mg、1.52 mmol) および炭酸カリウム (276 mg、2.00 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を減圧濃縮して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (20 mL) の混合溶媒に溶解し、酸化白金 (50 mg) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。白金触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して、残留物を HPLC (グラジェントサイクル A) で精製して無色油状物を得た。この無色油状物をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム 水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (86 mg、収率 16%) を無色油状物として得た。MS: m/z 535 (MH<sup>+</sup>),

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.66 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.76-2.95 (6H, m), 5.05 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.03-7.26 (12H, m), 7.41-7.53 (4H, m).

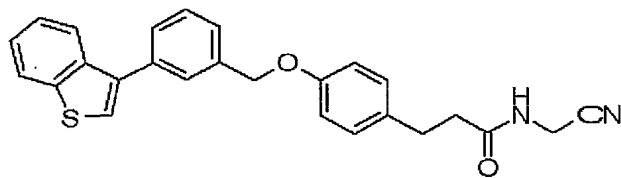
実施例 7 1 3-[2-フルオロ-4-({4-[ (3-(4-フルオロフェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (190 mg、1.00 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、40 mg、1.00 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (230 mg、1.00 mmol) を室温に加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (40 mg、1.06 mmol) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮して、黄色油状物を得た。この黄色油状物に 4-(トリフルオロメチル)フェノール (108 mg、0.666 mmol)、トリフェニルホスフィン (262 mg、1.00 mmol) およびトルエン (10 mL) を加え、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.5 mL、1.10 mmol) を室温に加えて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (40 mg、1.05

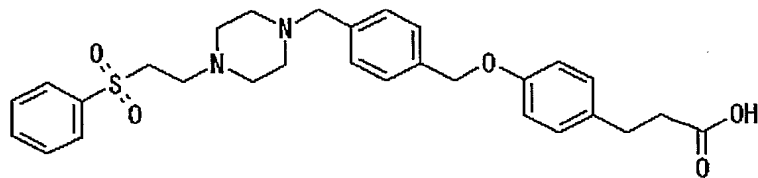
mmol) を 0 °C で加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (350 mg) を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した後、不溶物を濾別した。有機層を減圧濃縮し、残渣に 3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0.471 mmol)、トリフェニルホスフィン (130 mg、0.496 mmol) およびジクロロメタン (3 mL) を加え、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.3 mL、0.661 mmol) を室温で加えて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をエタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を HPLC (グラジエントサイクル A) で精製して、表題化合物 (86 mg、収率 14%) を無色油状物として得た。MS:  $m/z$  623 ( $MH^+$ ).

実施例 72 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)-N-(シアノメチル)プロパンアミド



3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (0.20 g、0.51 mmol)、アミノアセトニトリル硫酸塩 (65 mg、0.62 mmol)、トリエチルアミン (0.17 mL、1.22 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (91 mg、0.67 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド硫酸塩 (0.13 g、0.68 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、重曹水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた淡黄色油状物をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (142 mg、収率 33%) を無色針状晶として得た。MS:  $m/z$  427 ( $MH^+$ ).

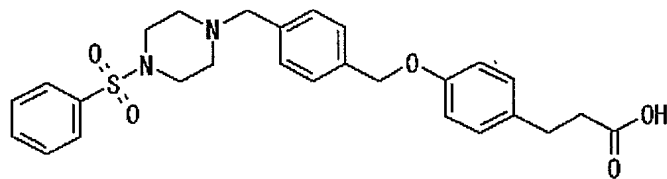
実施例 7 3 3-(4-{[4-(4-{[2-(フェニルスルホニル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸



3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (50  
5 mg、0.16 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、1-(2-ベンゼン  
スルホニルエチル)ピペラジン二塩酸塩 (62 mg、0.19 mmol) の N,N-ジメチルホル  
ムアミド (0.5 mL) 懸濁液および炭酸カリウム (80 mg、0.58 mmol) を加えて  
70 °C で 66 時間攪拌した。反応液に 水 (2 mL) を加え、ジクロロメタン (2  
mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。得られた生成  
10 物をメタノール (2 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.32 mL、0.  
32 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて酸性  
とした後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、表  
題化合物 (51.5 mg、収率 63%) を得た。MS (ESI+, m/e) 523 (M+1).

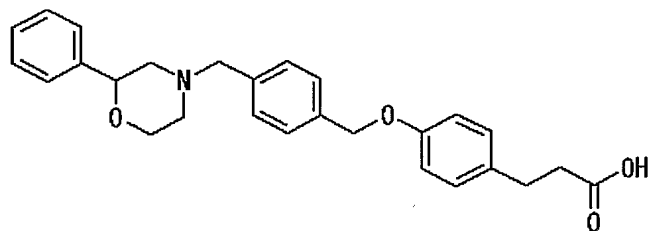
実施例 7 4 ~ 8 7 は実施例 7 3 と同様の方法で合成した。

15 実施例 7 4 3-{4-[4-{[4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル}  
ベンジル]オキシ}フェニル}プロパン酸



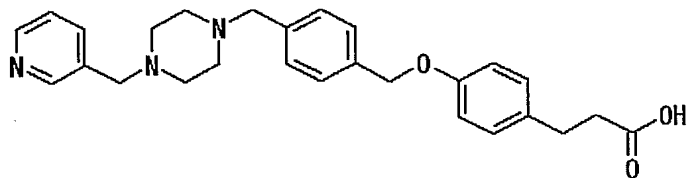
収率 75%, MS (ESI+, m/e) 495 (M+1).

20 実施例 7 5 3-[4-(4-{[4-(2-フェニルモルホリン-4-イル)メチル]ベンジル}オ  
キシ)フェニル]プロパン酸



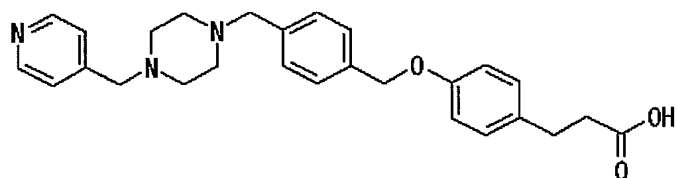
収率 82%, MS (ESI+, m/e) 432 (M+1).

実施例 76 3-{4-[4-{[4-(ピリジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



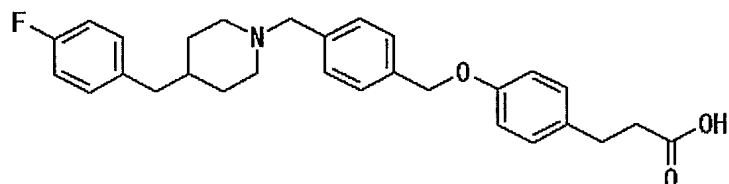
収率 67%, MS (ESI+, m/e) 446 (M+1).

5 実施例 77 3-{4-[4-{[4-(ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



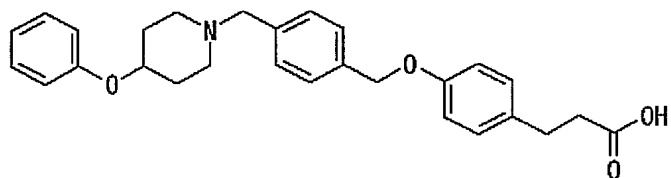
収率 63%, MS (ESI+, m/e) 446 (M+1).

10 実施例 78 3-{4-[4-{[4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



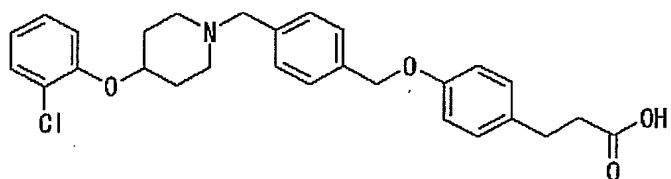
収率 75%, MS (ESI+, m/e) 462 (M+1).

実施例 79 3-[4-({4-[4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



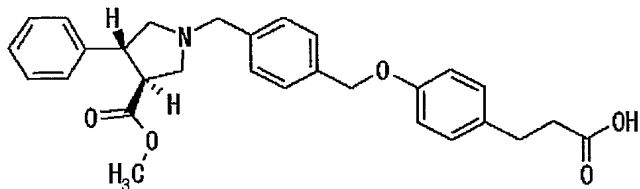
15 収率 68%, MS (ESI+, m/e) 446 (M+1).

実施例 80 3-{4-[4-{[4-(2-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



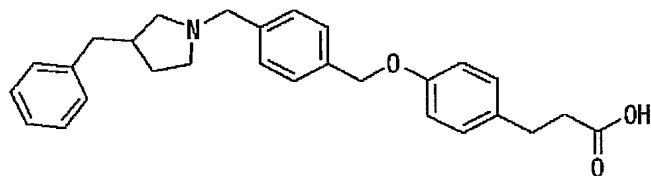
収率 84%, MS (ESI+, m/e) 480 (M+1).

実施例 8 1 3-{4-[(4-{[(3S, 4R)-3-(メトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



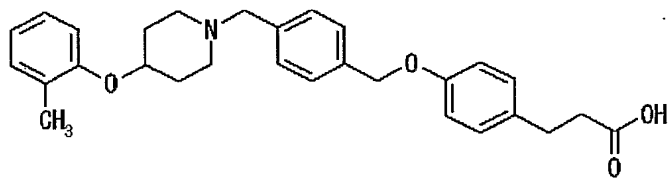
5 収率 82%, MS (ESI+, m/e) 460 (M+1).

実施例 8 2 3-[4-({4-[(3-ベンジルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



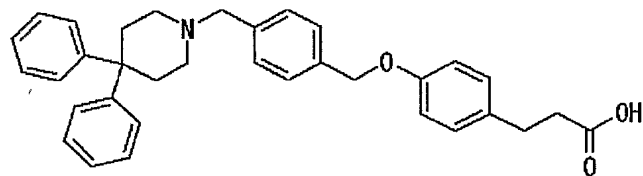
収率 85%, MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

10 実施例 8 3 3-{4-[(4-{[4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸



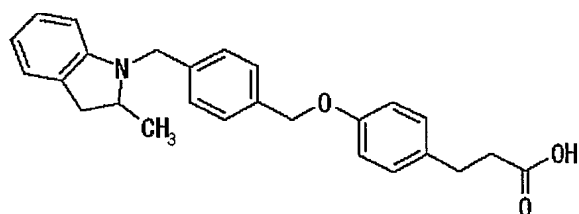
収率 83%, MS (ESI+, m/e) 460 (M+1).

15 実施例 8 4 3-[4-({4-[(4,4-ジフェニルピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



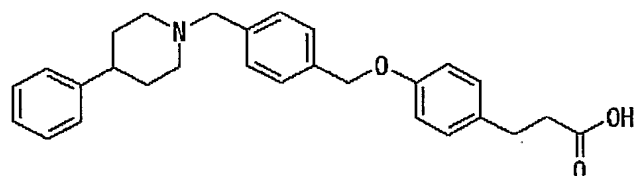
収率 76%, MS (ESI+, m/e) 506 (M+1).

実施例 8 5 3-[4-({4-[(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



収率 14%, MS (ESI+, m/e) 402 (M+1).

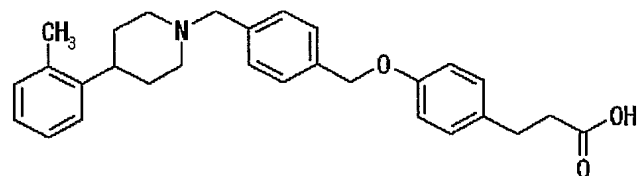
実施例 86 3-[4-({4-[ (4-フェニルピペリジン-1-イル) メチル] ベンジル} オキシ) フェニル] プロパン酸



5

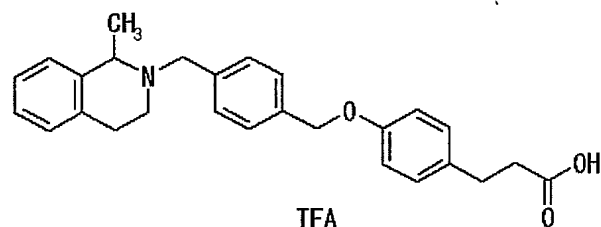
収率 76%, MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

実施例 87 3-{4-[ (4-{ [4-(2-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンジル) オキシ] フェニル} プロパン酸



10 収率 62%, MS (ESI+, m/e) 444 (M+1).

実施例 88 3-[4-({4-[ (1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) メチル] ベンジル} オキシ) フェニル] プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

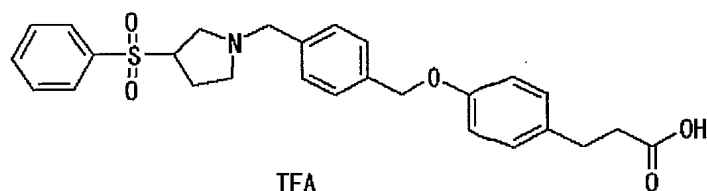


3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (50 mg、0.16 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (35 mg、0.19 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液および炭酸カリウム (33 mg、0.24 mmol) を加えて 70 °C で 66 時間攪拌した。反応液に 水 (2 mL) を加え、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。得られた生成物をメタノ

- ール (2 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.32 mL、0.32 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC (グラジエントサイクル B) で精製することにより、表
- 5 題化合物 (47.5 mg、収率 57%) を得た。MS (ESI+, m/e) 416 (M+1).

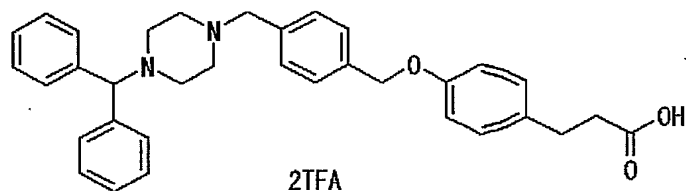
実施例 89 ~ 110 は実施例 88 と同様の方法で合成した。

実施例 89 3-{4-[4-{[3-(フェニルスルホニル)ピロリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



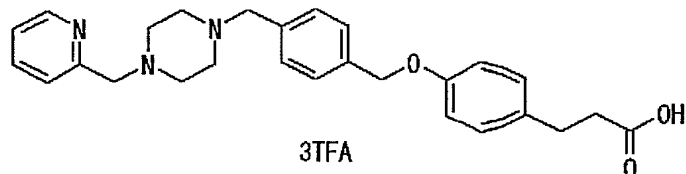
- 10 収率 30%, MS (ESI+, m/e) 480 (M+1).

実施例 90 3-{4-[4-{[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 2 トリフルオロ酢酸塩



収率 51%, MS (ESI+, m/e) 521 (M+1).

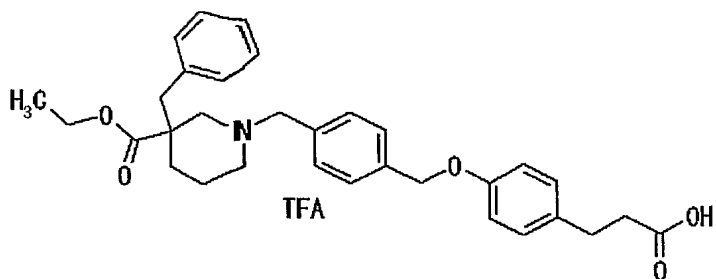
- 15 実施例 91 3-{4-[4-{[4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 3 トリフルオロ酢酸塩



収率 42%, MS (ESI+, m/e) 446 (M+1).

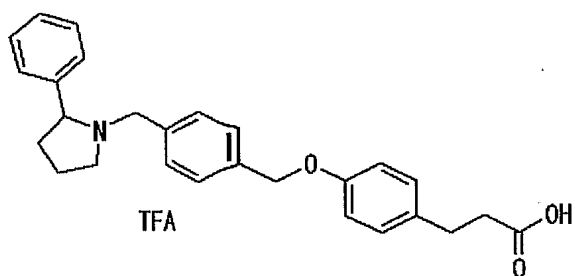
- 実施例 92 3-{4-[4-{[3-ベンジル-3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩
- 20





収率 72%, MS (ESI+, m/e) 516 (M+1).

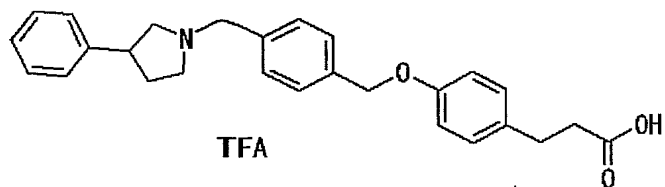
実施例 9 3 3-[4-({4-[(2-フェニルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



5

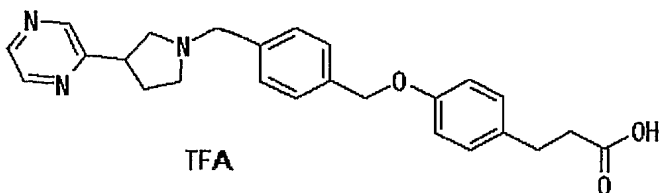
収率 76%, MS (ESI+, m/e) 416 (M+1).

実施例 9 4 3-[4-({4-[(3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



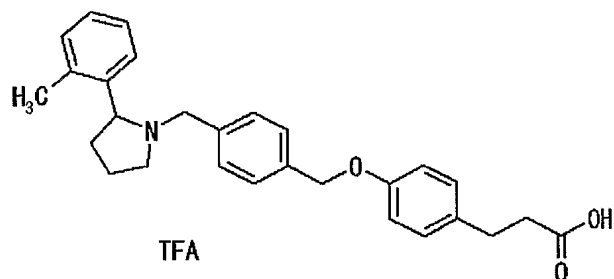
10 収率 43%, MS (ESI+, m/e) 416 (M+1).

実施例 9 5 3-[4-({4-[(3-ピラジン-2-イルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



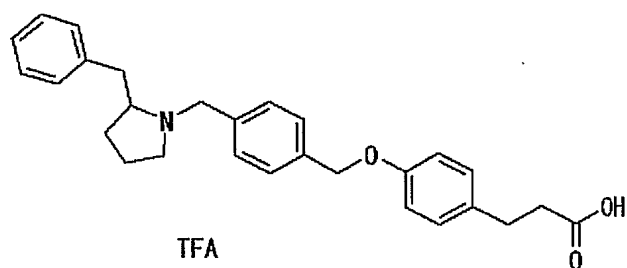
収率 20%, MS (ESI+, m/e) 418 (M+1).

15 実施例 9 6 3-{4-[4-({2-[2-(2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



収率 74%, MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

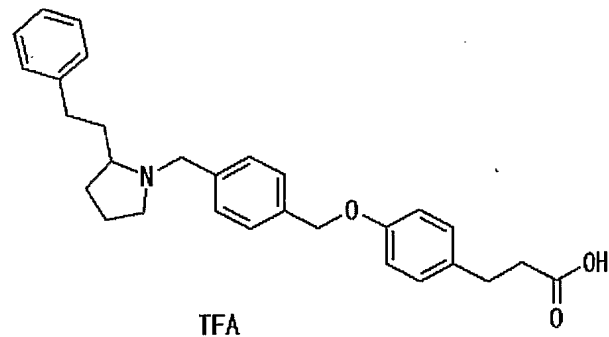
実施例 9 7 3-[4-({4-[(2-ベンジルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



5

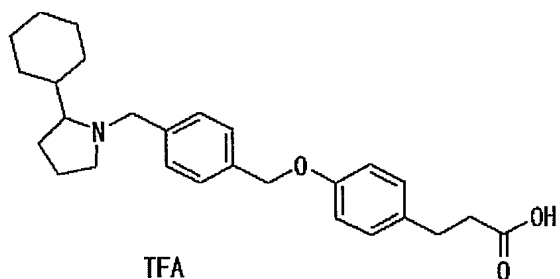
収率 59%, MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

実施例 9 8 3-{4-[4-{{2-[(2-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ベンジル}オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



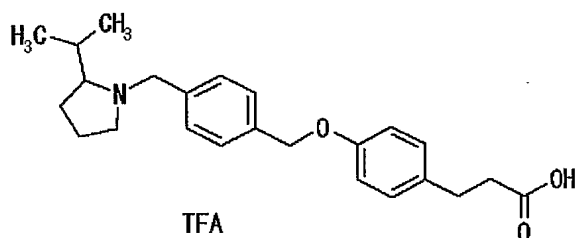
10 収率 75%, MS (ESI+, m/e) 444 (M+1).

実施例 9 9 3-[4-({4-[(2-シクロヘキシルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



収率 47%, MS (ESI+, m/e) 422 (M+1).

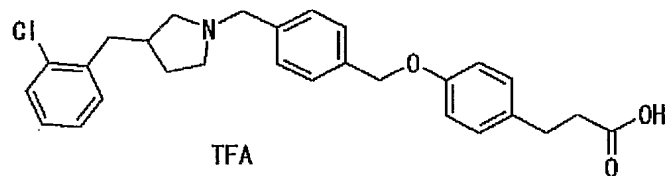
実施例 100 3-[4-({4-[(2-イソプロピルピロリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



5

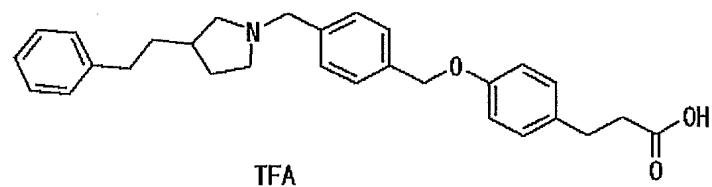
収率 32%, MS (ESI+, m/e) 382 (M+1).

実施例 101 3-{4-[(4-{{3-(2-クロロベンジル)ピロリジン-1-イル}メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



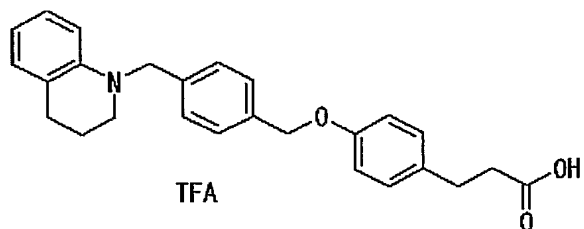
10 収率 44%, MS (ESI+, m/e) 464 (M+1).

実施例 102 3-{4-[(4-{{3-(2-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル}メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



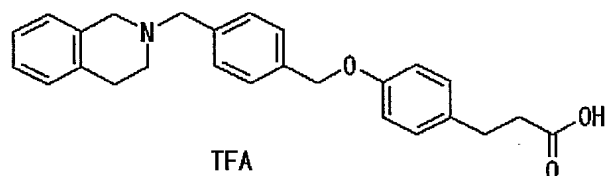
収率 41%, MS (ESI+, m/e) 444 (M+1).

15 実施例 103 3-(4-{[4-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



収率 31%, MS (ESI+, m/e) 402 (M+1).

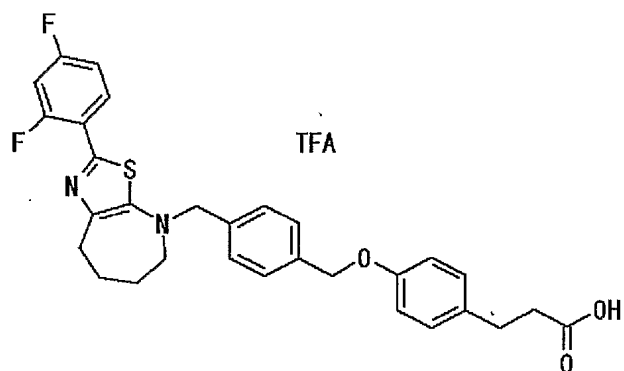
実施例 104 3-(4-([4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ベンジル]オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



5

収率 69%, MS (ESI+, m/e) 402 (M+1).

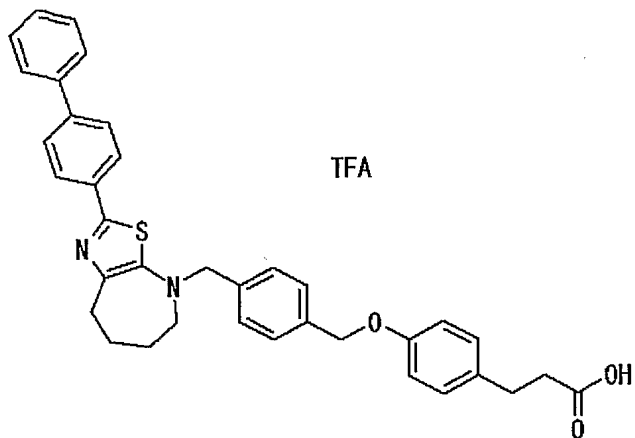
実施例 105 3-{4-[(4-{[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



10

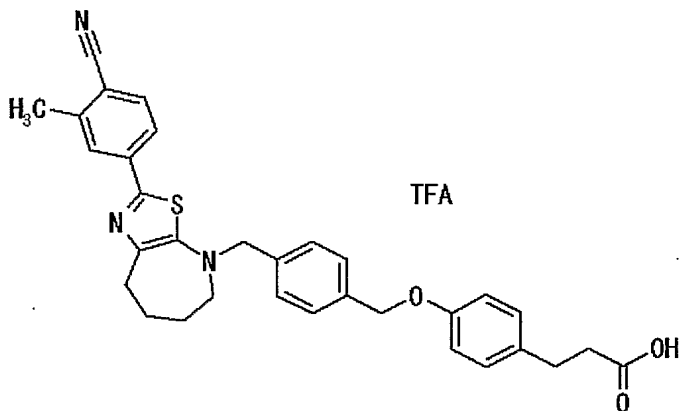
収率 3%, MS (ESI+, m/e) 535 (M+1).

実施例 106 3-[4-({4-[(2-ビフェニル-4-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



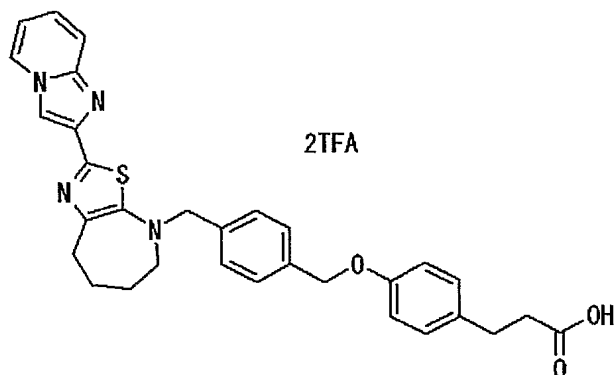
収率 1%, MS (ESI+, m/e) 575 (M+1).

実施例 107 3-{4-[(4-{[2-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラ  
ヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フ  
5 エニル}プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



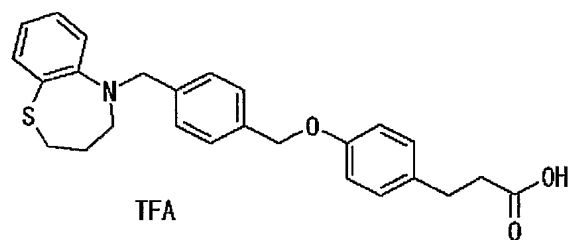
収率 2%, MS (ESI+, m/e) 538 (M+1).

実施例 108 3-[4-(4-{[2-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テ  
ラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル]メチル}ベンジル)オキシ)  
10 フェニル]プロパン酸 2 トリフルオロ酢酸塩



収率 3%, MS (ESI+, m/e) 539 (M+1).

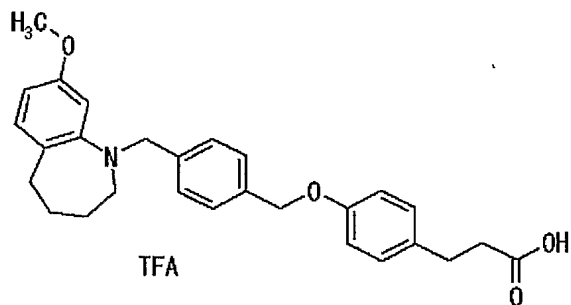
実施例 109 3-(4-({4-(3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-5 (2H)-イルメチル)ベンジル}オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



5

収率 28%, MS (ESI+, m/e) 434 (M+1).

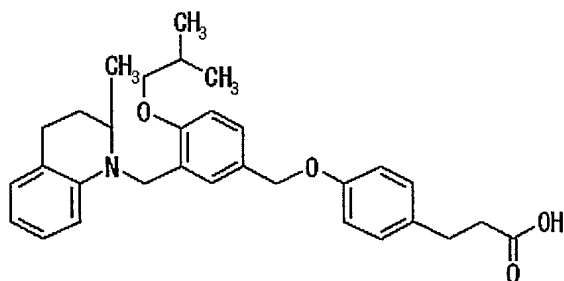
実施例 110 3-[4-( {4-[ (8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾチアゼピン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



10

収率 30%, MS (ESI+, m/e) 446 (M+1).

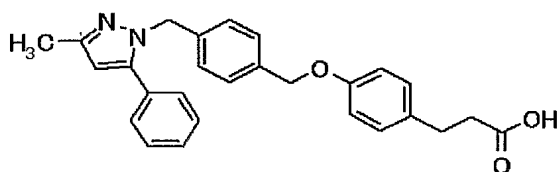
実施例 111 3-[4-( {4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



実施例 46 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび {4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 59%,

5 MS (APCI-) : 486 (M-H).

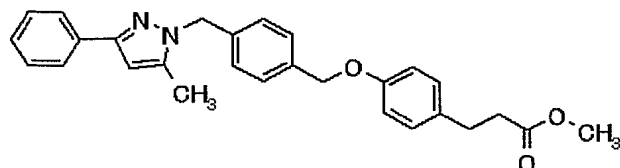
実施例 1 1 2 3-[4-( {4-[ (3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル]ベンジル} オキシ) フェニル]プロパン酸



{4-[(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (139 mg、0.5 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (90 mg、0.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (262 mg、1.0 mmol) およびジクロロメタン (3 mL) の混合物に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、435 mg、1.0 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:2) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4) で精製して、表題化合物 (90 mg、収率 42%、2 工程) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 2.62 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.28–7.35 (4H, m), 7.35–7.41 (3H, m).

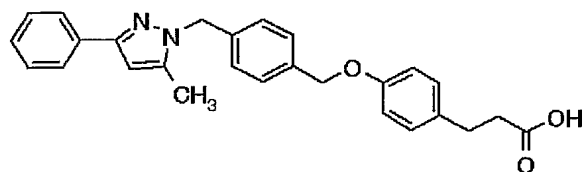
実施例 1 1 3 3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル



{4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (278 mg、1.0 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (180 mg、1.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (393 mg、1.5 mmol) およびジクロロメタン (5 mL) の混合物に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、650 mg、1.5 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:2) で精製して、表題化合物 (263 mg、収率 90%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.22 (3H, s), 2.59 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.39 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.07–7.20 (4H, m), 7.27–7.32 (1H, m), 7.34–7.44 (4H, m), 7.78–7.82 (2H, m).

実施例 1 1 4 3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



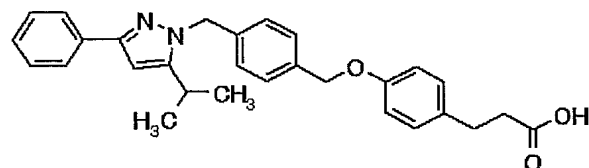
3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル (220 mg、0.5 mmol) をメタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム



水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4) で精製して、表題化合物 (155 mg、収率 73%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.22 (3H, s), 2.64 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.07-7.18 (4H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.76-7.83 (2H, m).

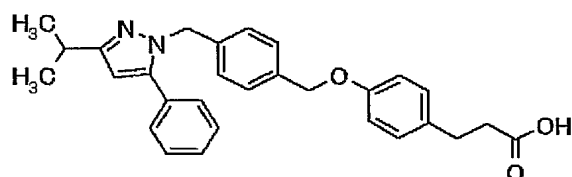
実施例 115 3-[4-({4-[(5-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール (186 mg、1.0 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、40 mg、1.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 3-(4-{4-(クロロメチル)ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318 mg、1.00 mmol) を室温で加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4) で精製して、表題化合物 (254 mg、収率 56%、2 工程) を無色油状物として得た。

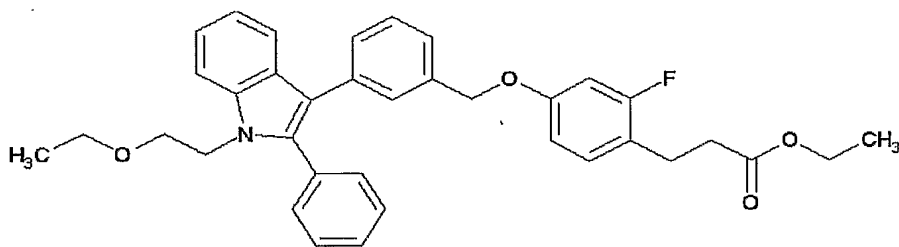
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.08–7.14 (4H, m), 7.25–7.42 (5H, m), 7.79–7.84 (2H, m).

実施例 1 1 6 3-[4-( $\{4-[(3\text{-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル})$ メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸



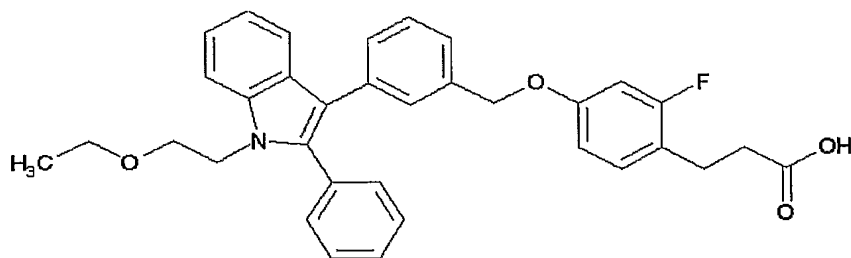
実施例 1 1 2 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび  $\{4-[(3\text{-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル})$ メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。収率 73% (2 工程),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.99–3.10 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.28–7.40 (7H, m).

実施例 1 1 7 3-[4-( $\{3-[1-(2\text{-エトキシエチル})-2\text{-フェニル-1H-インドール-3-イル}]$ ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



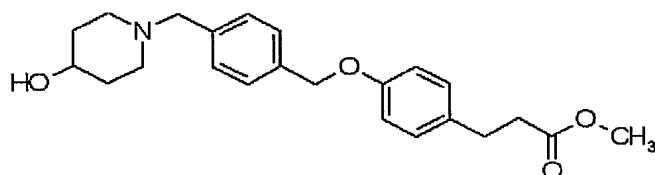
実施例 1 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルおよび  $\{3-[1-(2\text{-エトキシエチル})-2\text{-フェニル-1H-インドール-3-イル}]$ フェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 85%, MS:  $m/z$  566 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 1 1 8 3-[4-( $\{3-[1-(2\text{-エトキシエチル})-2\text{-フェニル-1H-インドール-3-イル}]$ ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



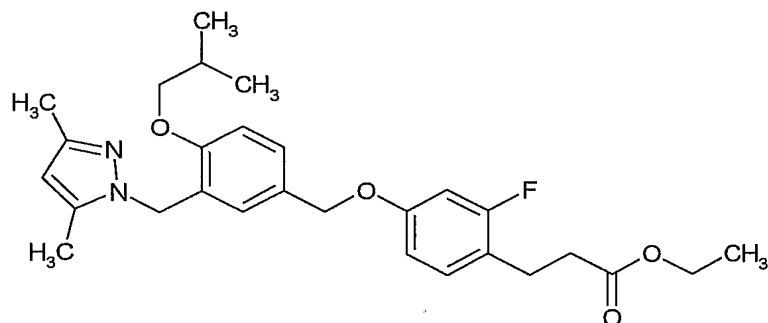
実施例 2 と同様にして、3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-イン  
ンドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから  
表題化合物を無色針状晶として得た。収率 85% (ヘプタン-酢酸エチルから再結  
晶), MS:  $m/z$  538 ( $MH^+$ ).

実施例 1 1 9 3-[4-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジ  
ル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル



3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.6  
g、1.88 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン (0.29 g、2.82 mmol)、炭酸カリウム  
(0.39 g、2.82 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物を 6  
0 °C にて 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食  
塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.  
72 g、収率 99%) をベージュ色粉末として得た。MS (ESI+): 384 ( $M+H$ ).

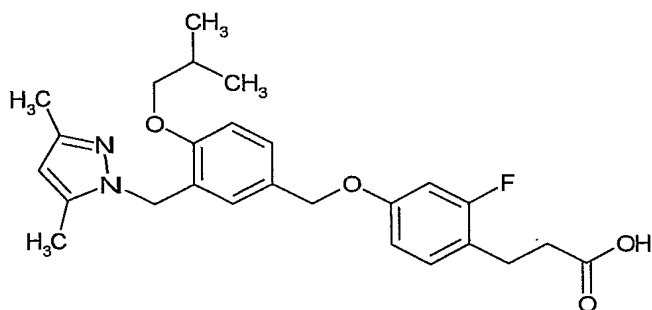
実施例 1 2 0 3-[4-({3-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-  
イソブトキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 5 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エ

チルおよび {3-[(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシフェニル} メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 77%,  
MS(ESI+): 483 (M+H).

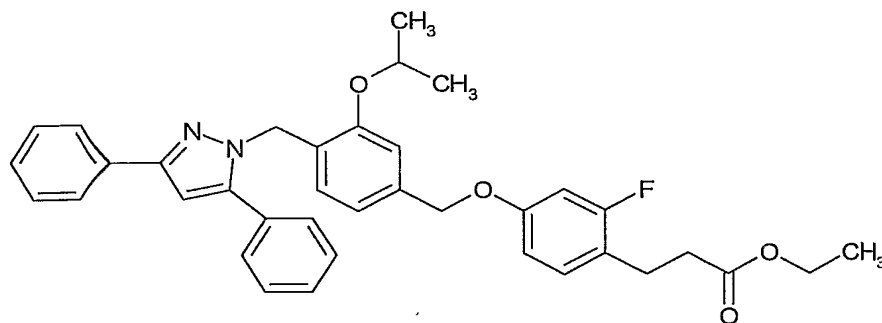
実施例 1 2 1 3-[4-({3-[(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



3-[4-({3-[(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.37 g, 0.77 mmol) のメタノール (2 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) の混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて中和し、酢酸エチルにて希釈、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (0.25 g、収率 56%) を無色結晶として得た。

MS(ESI+): 455 (M+H).

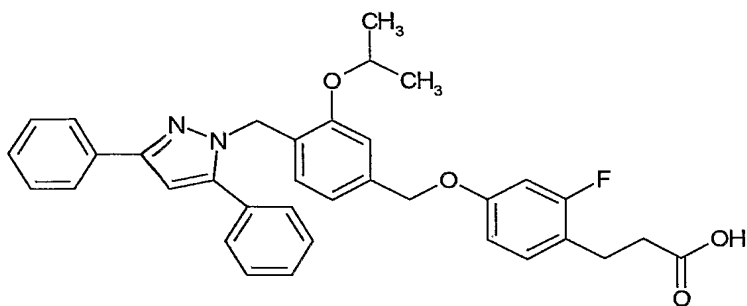
実施例 1 2 2 3-[4-({4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 5 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エ

チルおよび {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 92%, MS (ESI+): 593 (M+H).

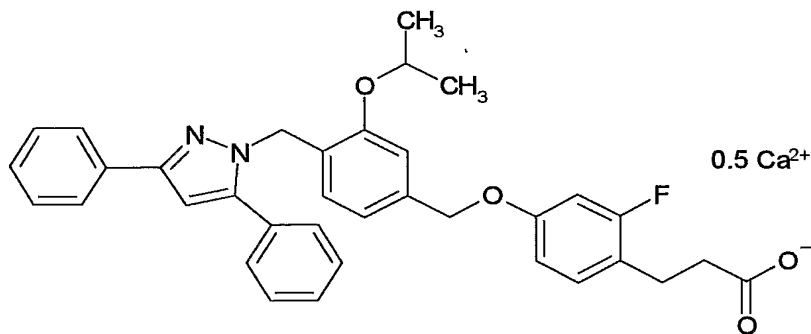
実施例 1 2 3 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 1 2 1 と同様にして、3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 87%,

MS (ESI+): 565 (M+H).

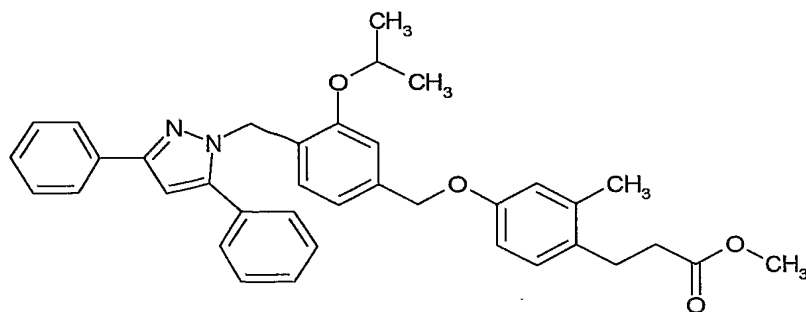
実施例 1 2 4 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 カルシウム塩



3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.32 g、0.56 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.56 mL、0.56 mmol) を加えた。次いで、塩化カルシウム (31 mg、0.28 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加え、析出した固体を濾取、水およびメタノールにて洗浄、乾燥し、無色粉

末の表題化合物 (0.27 g、収率 83%) を得た。MS (ESI+): 565 (M+H、フリー体として)。

実施例 1 2 5 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-メチルフェニル]プロパン酸メチル

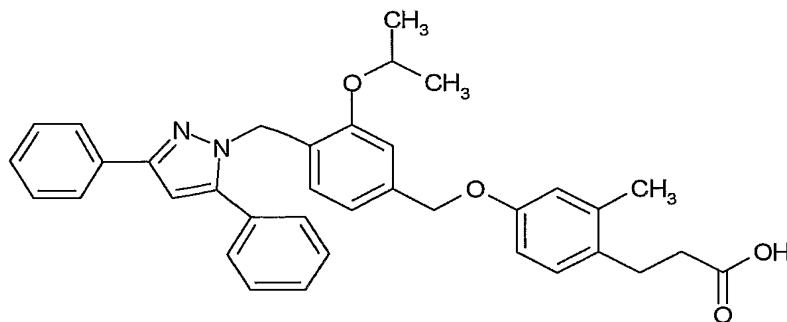


5

実施例 5 と同様にして、3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパン酸メチルおよび {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 46%,

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.48-2.62 (2H, m),  
 10 2.82-2.93 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.57 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.68-6.83 (4H, m), 6.86 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, m), 7.34-7.46 (7H, m), 7.84-7.92 (2H, m).

実施例 1 2 6 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-メチルフェニル]プロパン酸



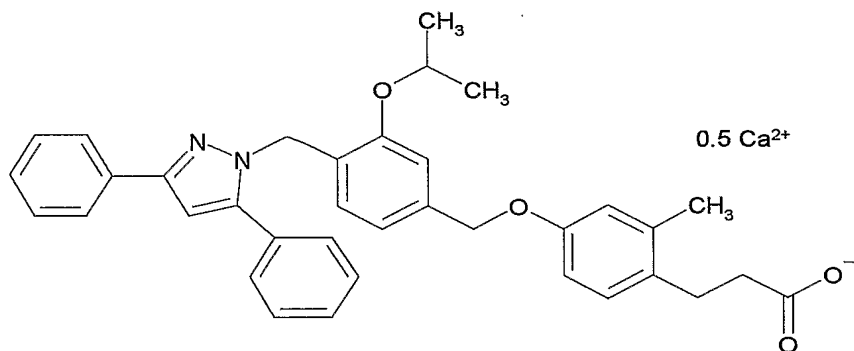
15

3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-メチルフェニル]プロパン酸メチル (0.20 g、0.35 mmol)

のメタノール (2 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) の混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.70 mL、0.70 mmol) を加え、50 °C にて 2 時間

攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて中和し、酢酸エチルにて希釈、水および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (グラジエントサイクル A) にて精製した。得られた油状物を酢酸エチルにて希釈した後、飽和重曹水にて中和、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.15 g、収率 77%) を無色油状物として得た。MS (ESI<sup>+</sup>): 561 (M+H)。

実施例 127 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-メチルフェニル]プロパン酸 カルシウム塩



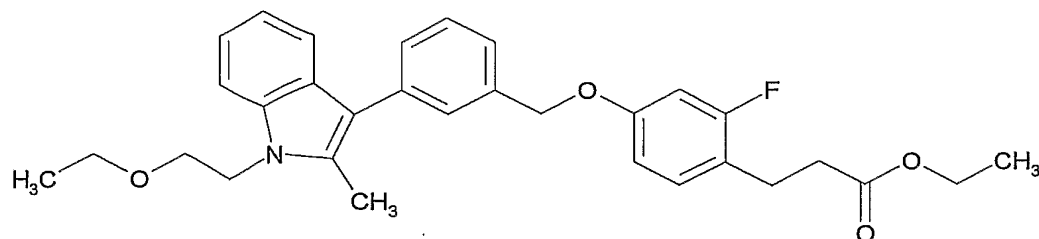
実施例 124 と同様にして、3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}オキシ)-2-メチルフェニル]プロパン酸から表題化合物を無色粉末として得た。収率 74%。

元素分析値  $C_{72}H_{70}N_4O_8Ca \cdot 0.5 H_2O$  として

計算値: C, 74.01; H, 6.12; N, 4.80.

実験値: C, 74.19; H, 6.04; N, 4.61.

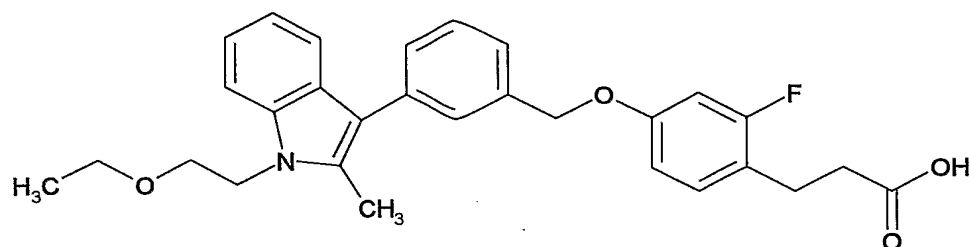
実施例 128 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 1 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エ

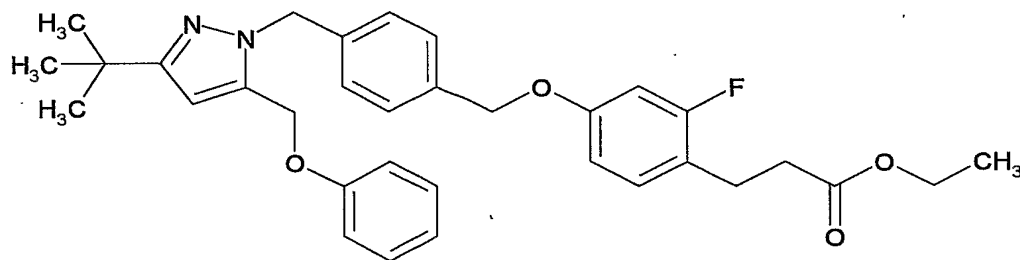
チルおよび {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]フェニル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 90%,  
MS  $m/z$  504 ( $MH^+$ ).

実施例 129 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 2 と同様にして、3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 98%, MS  $m/z$  476 ( $MH^+$ ).

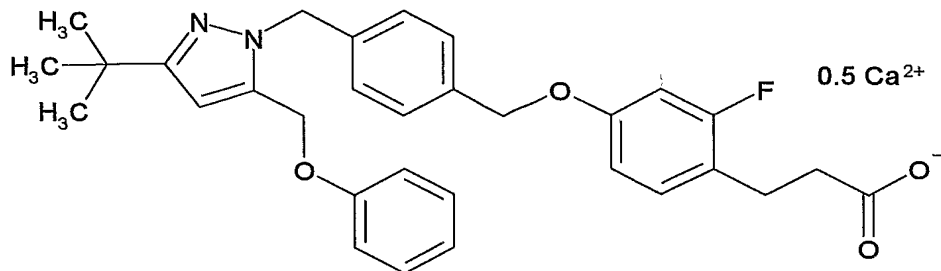
10 実施例 130 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



(4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール (0.60 g、1.7 mmol)、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (0.40 g、1.9 mmol)、トリブチルホスフィン (0.85 mL、3.4 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.86 g、3.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に付し、表題化合物 (0.86 g、収率 93%) を無色油状物として得た。MS:  $m/z$  545 ( $MH^+$ ).



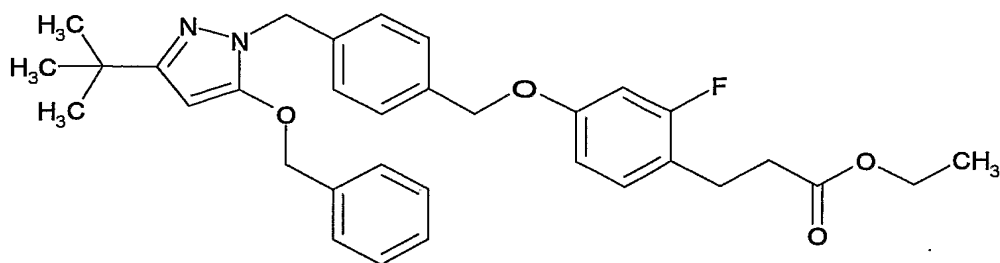
実施例 1 3 1 3-{4-[ (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸カルシウム塩



- 5 3-{4-[ (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル (0.86 g、1.6 mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 mL)、テトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (6 mL) の混合物を 60 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物に
- 1 規定塩酸 (3.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で
- 10 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) に付し、無色油状物 (0.80 g) を得た。得られた油状物 (0.80 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL)、メタノール (2 mL) および水 (20 mL) の混合物に塩化カルシウム (0.10 g、0.90 mmol) の水 (2 mL) 溶液をゆっくり加え、析出した固体を濾取、水洗、乾
- 15 燥し、表題化合物 (0.76 g、収率 88%) を無色非晶性粉末として得た。

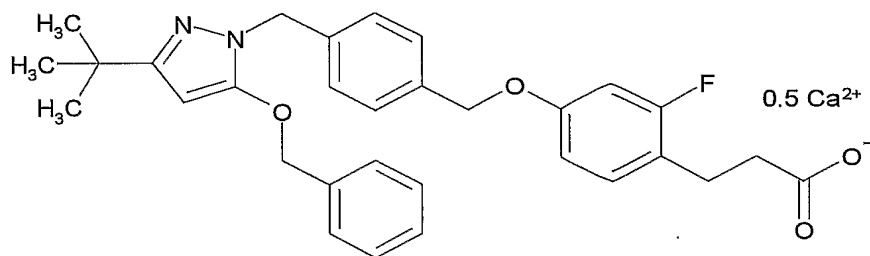
MS:  $m/z$  517 ( $MH^+$ ),  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 1.23 (9H, s), 2.14-2.30 (2H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 4.99 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.63-6.98 (5H, m), 7.05-7.38 (7H, m).

- 実施例 1 3 2 3-{4-[ (4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル
- 20



(4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール (0.60 g、1.7 mmol)、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (0.40 g、1.9 mmol)、トリブチルホスフィン (0.85 mL、3.4 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.86 g、3.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に付し、表題化合物 (0.82 g、収率 88%) を無色油状物として得た。MS: m/z 545 (MH<sup>+</sup>).

実施例 133 3-{4-[4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸カルシウム塩

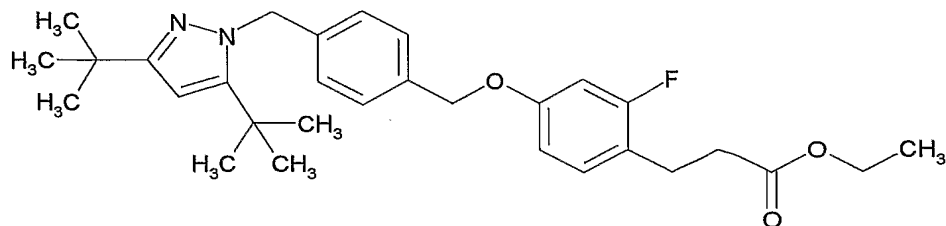


3-{4-[4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル (0.82 g、1.5 mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 mL)、テトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (6 mL) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (3.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) に付し、無色油状物 (0.79 g) を得た。得られた油状物 (0.79 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL)、メタノール (2 mL) および水 (20 mL) の混合物に塩化カルシウム (0.10 g、0.90 mmol) の水 (2 mL) 溶液をゆっくり加え、析出した固体を濾取、水洗、乾燥し、表題化合物 (0.74 g、収率 93%) を無色非晶性粉末として得た。

MS: m/z 517 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.18(9H, s), 2.15-2.30(2H, m), 2.

63-2.79 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.63-6.83 (2H, m), 7.00-7.40 (10H, m).

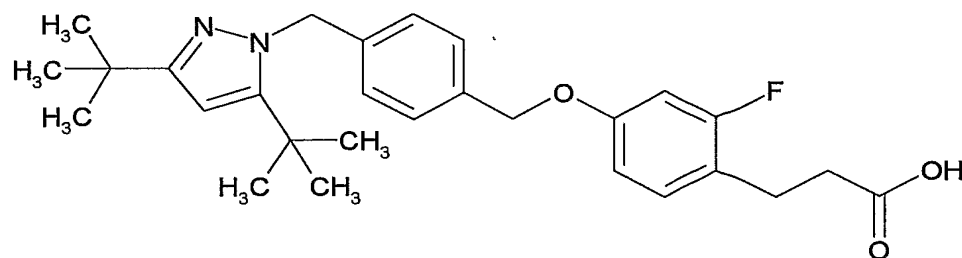
実施例 134 3-[4-({4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



5

3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール (0.50 g、2.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に氷冷下で水素化ナトリウム (60% 油性、0.13 g、3.3 mmol) を加え、20 分間攪拌した。続いて 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.98 g、2.8 mmol) を加え、  
10 室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に付し、表題化合物 (0.73 g、収率 57%) を無色結晶として得た。融点 73-74 °C。

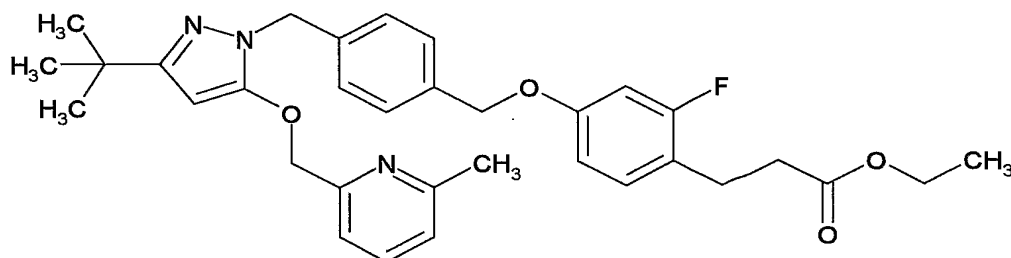
実施例 135 3-[4-({4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸  
15



3-[4-({4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.73 g、1.6 mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL)、テトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (6 mL) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (3.0 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンよ  
20

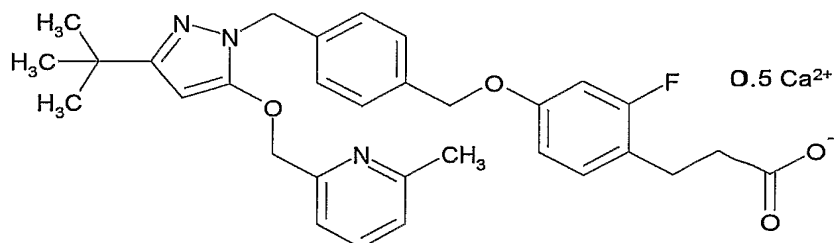
り再結晶し、表題化合物 (0.61 g、収率 81%) を無色結晶として得た。融点 152-153 °C,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.55-2.66 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 4.96 (2H, s), 5.48 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.56-6.67 (2H, m), 6.84-6.94 (2H, m), 7.00-7.14 (1H, m), 7.26-7.34 (2H, m).

- 5 実施例 136 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



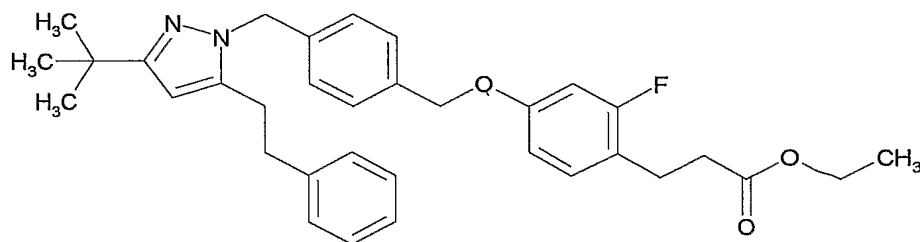
- 10 [4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)フェニル]メタノール (0.80 g、2.2 mmol)、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (0.49 g、2.3 mmol)、トリブチルホスフィン (1.10 mL、4.41 mmol) およびテトラヒドロフラン (40 mL) の混合物に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.11 g、4.40 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) に付し、表題化合物 (1.11 g、収率 90%) を黄色油状物として得た。MS:  $m/z$  560 ( $\text{MH}^+$ ).
- 15

- 20 実施例 137 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 カルシウム塩



3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラ  
ゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチ  
ル (1.11 g、1.98 mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 mL)、テトラヒ  
ドロフラン (6 mL) およびメタノール (6 mL) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌  
5 した。反応混合物に 1 規定塩酸 (4.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化  
ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に付  
し、無色油状物 (1.05 g) を得た。得られた油状物 (1.05 g)、1 規定水酸化ナ  
トリウム水溶液 (2.2 mL)、メタノール (2 mL) および水 (20 mL) の混合物に塩  
10 化カルシウム (0.15 g、1.2 mmol) の水 (2 mL) 溶液をゆっくり加え、析出した  
固体を濾取、水洗、乾燥し、表題化合物 (1.09 g、収率 99%) を無色非晶性粉末  
として得た。MS: m/z 532 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.17(9H, s), 2.14-2.  
30(2H, m), 2.44(3H, s), 2.63-2.78(2H, m), 4.98(2H, s), 5.09(2H, s), 5.11  
(2H, s), 5.68(1H, s), 6.62-6.82(2H, m), 7.00-7.25(5H, m), 7.28-7.38(2H,  
15 m), 7.63(1H, t, J=7.6Hz).

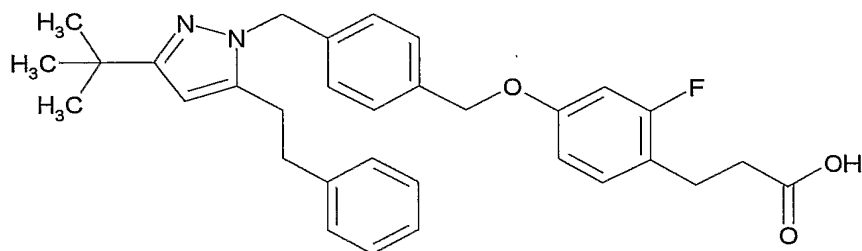
実施例 138 3-{4-[4-({3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾ  
ール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール (250 mg、1.1 mmol) の  
20 N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (60% 油  
性、40 mg、1.0 mmol) を加え、室温に昇温して 30 分間攪拌した。反応混合物  
に、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン  
酸エチル (350 mg、1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を  
1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep  
25 Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=19:1～1:1）で精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33 (9H, s), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.68-2.76 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.7Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 4.97 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.98 (1H, s), 6.60-6.69 (2H, m), 6.99-7.12 (5H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=8.1Hz).

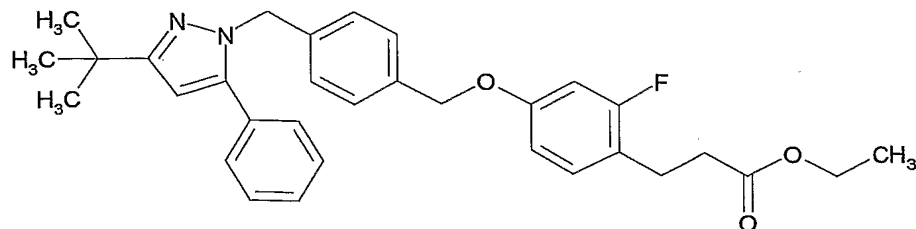
実施例 139 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



10 実施例 138 で得られた油状物をエタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9:1～1:4）で精製して、表題化合物 (91 mg、収率 18%、2 工程)

15 を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (9H, s), 2.62 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.68-2.76 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 4.96 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.59-6.66 (2H, m), 6.98-7.12 (5H, m), 7.16-7.34 (5H, m).

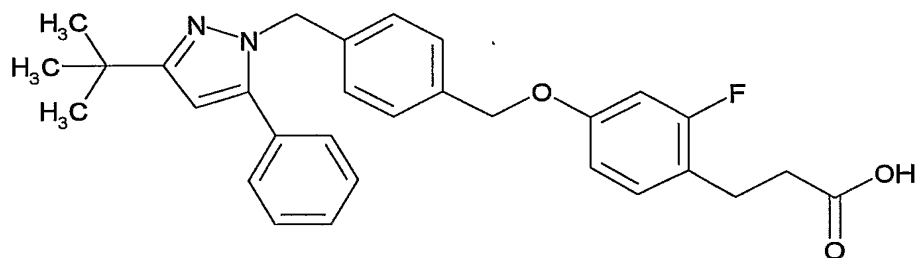
20 実施例 140 3-[4-({4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



{4-[ (3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル]フェニル}メ  
タノール (320 mg、1.0 mmol)、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン  
酸エチル (212 mg、1.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (262 mg、1.0 mmol)  
5 およびジクロロメタン (5 mL) の混合物に、室温で攪拌下、アゾジカルボン酸ジ  
エチル (40% トルエン溶液、435 mg、1.0 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌  
した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:  
酢酸エチル=19:1~1:2) で精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.37 (9H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6  
10 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.6Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.97 (2H, s), 5.32 (2H,  
s), 6.20 (1H, s), 6.60-6.70 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=8.1Hz), 7.09 (1H, t, J=8.  
8Hz), 7.25-7.40 (7H, m).

実施例 141 3-[4-({4-[ (3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)  
メチル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸

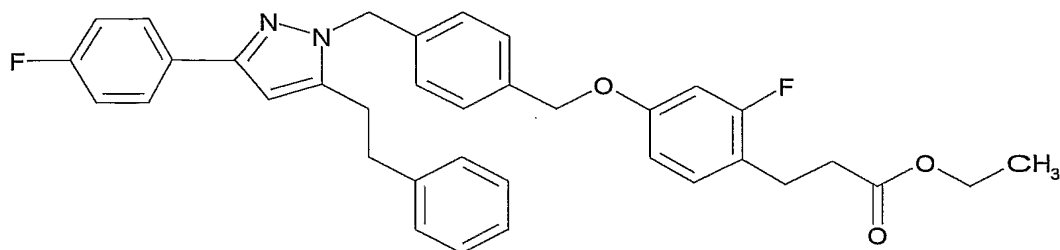


15

実施例 140 で得られた油状物をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラ  
ン (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 1  
時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エ  
チルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製)  
20 を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4) で精製して、表題化合物 (90 mg、収率 18%、

2 工程) を無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37(9H, s), 2.64(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.91(2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.20(1H, s), 6.67(2H, s), 7.01(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.09(1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.40(7H, m).

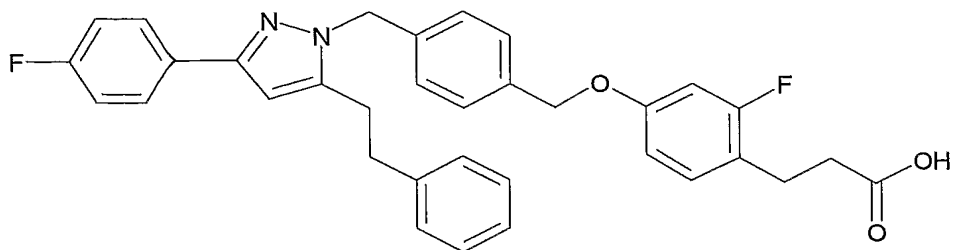
5 実施例 1 4 2 3-{2-フルオロ-4-[(4-{[3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸エチル



3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール (300 mg、1.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (60% 油性、40 mg、1.0 mmol) を加え、室温に昇温して 30 分間攪拌した。反応混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (350 mg、1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1~1:1) で精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.78-2.93(6H, m), 4.12(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.98(2H, s), 5.24(2H, s), 6.37(1H, s), 6.59-6.68(2H, m), 7.03-7.13(7H, m), 7.19-7.37(5H, m), 7.77(2H, dd,  $J=9.0, 5.5\text{Hz}$ ).

実施例 1 4 3 3-{2-フルオロ-4-[(4-{[3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸





実施例 1 4 2 で得られた油状物をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 6 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4) で精製して、表題化合物 (61 mg、収率 11%、2 工程) を無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.79-2.93 (6H, m), 4.98 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.59-6.68 (2H, m), 7.03-7.14 (7H, m), 7.18-7.38 (5H, m), 7.76 (2H, dd, J=8.9, 5.5Hz).

#### 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	60 mg

上記 1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1000 錠	計 140 g

上記 1)、2) および 3) の全量と 30 g の 4) とを水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000 錠を得る。

5 実験例 1 ヒト由来 GPR40 に対する本発明化合物の  $EC_{50}$  値の決定

$EC_{50}$  値の決定にはヒト由来 GPR40 を安定発現した CHO 細胞株を用いた。特に記載が無い限りこれらの CHO 細胞株は 10% 牛胎児血清 (Invitrogen) を含む  $\alpha$ -MEM 培地 (Invitrogen) を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS  
10 (Invitrogen) を用いてリンスした後、0.05% Trypsin・EDTA 溶液 (Invitrogen) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地 1 mL あたり  $3 \times 10^5$  個の細胞が含まれるように希釈し、Black  
welled 96-well plate (coster) に 1 穴あたり 100  $\mu$ L ずつ分注後、CO<sub>2</sub> 培養器にて一晩培養した。このように調製した CHO 細胞に各種試験化合物を添加  
15 し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動を FLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。FLIPR にて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。

まず、細胞に蛍光色素 Fluo 3-AM (DOJIN) を添加するため、あるいは FLIPR アッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作製  
20 した。HBSS (Invitrogen、1000 mL) に 1M HEPES (pH 7.4、DOJIN、20 mL) を加えた溶液 (以下、HBSS/HEPES 溶液) に、プロベネシド (Sigma、710 mg) を 1N NaOH (5 mL) に溶解後、さらに HBSS/HEPES 溶液 (5 mL) を加えて混合した溶液 (10 mL) を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次に Fluo 3-AM (50  $\mu$ g)  
25 をジメチルスルホキシド (Wako、21  $\mu$ L) に溶解し、さらに等量の 20% プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、牛胎児血清 (105  $\mu$ L) を添加したアッセイバッファー (10.6 mL) に加え、蛍光色素溶液を調製した。アッセイ前日に Black wellled 96-well plate にまきなおした CHO 細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を 1 穴あたり 100  $\mu$ L ずつ分注後、CO<sub>2</sub> 培養器にて

1 時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイ  
バッファーを用いて洗浄した後、F L I P R にセットした。試験化合物は、事前  
にジメチルスルホキシドを用いて希釈し、ポリプロピレン製 96-well plate (サ  
ンプルプレート) に  $2 \mu\text{l}$  ずつ分注、 $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。解凍したサンプ  
5 ルプレートに 0.015% CHAPS (DOJIN) 入りアッセイバッファーを  $198 \mu\text{l}$   
 $\mu\text{l}$  ずつ添加し、細胞プレートと同時に F L I P R にセットした。以上の前処置  
を施した後、F L I P R にて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の  
変動を測定した。そしてそれらの結果より、各試験化合物での用量反応曲線を作  
成し、 $\text{EC}_{50}$  値を算出した。その結果を表 1 に示した。

表 1

GPR40 に対する受容体機能調節作用	
化合物番号	EC <sub>50</sub> (nM)
実施例 4	<10
実施例 1 0	<1000
実施例 2 0	<100
実施例 2 4	<10
実施例 2 9	<100
実施例 4 0	<10
実施例 4 5	<100
実施例 5 6	<1000
実施例 6 0	<100
実施例 6 5	<1000
実施例 1 1 1	<1000
実施例 1 1 2	<100
実施例 1 1 8	<100
実施例 1 3 1	<100
実施例 1 3 3	<100
実施例 1 3 7	<100
実施例 1 4 1	<100

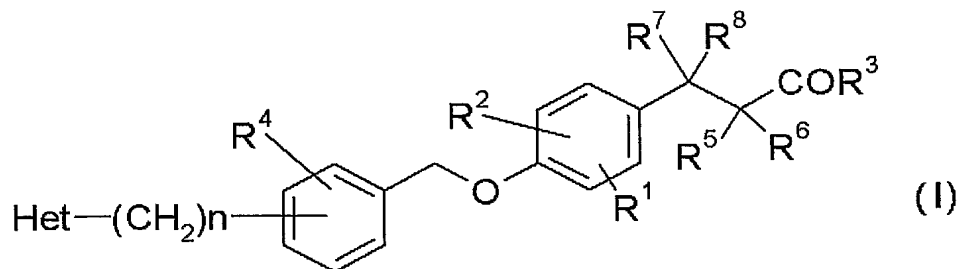
## 産業上の利用可能性

- 5 化合物（I）およびその塩並びにそのプロドラッグは、優れた G P R 4 0 受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

本願は日本で出願された特願 2 0 0 4 - 1 0 1 1 4 9 を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 式



5

[式中、Hetは置換されていてもよい複素環基を、

nは0または1を、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン原子を、

10 R<sup>3</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

15 R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン原子を、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す]

で表わされる化合物またはその塩（ただし、

4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

20 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、

4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

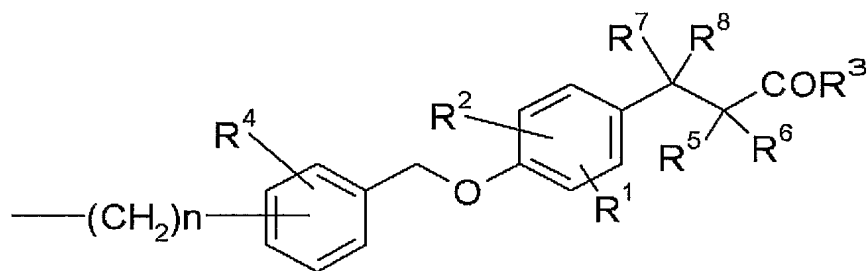
25 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、

- 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 5 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 10 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル、  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸および  
 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを除く)。

15

2. 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

3. H e t で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含む複素環基であり、かつ該窒素原子が下記式



(式中、各記号は請求項 1 と同義である)

で表わされる基と結合する請求項 1 記載の化合物。

- 25 4.  $R^3$  がヒドロキシ基である請求項 1 記載の化合物。

5.  $n$  が 1 である請求項 1 記載の化合物。

6.  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子である

5 請求項 1 記載の化合物。

7.  $R^4$  が水素原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ基である 請求項 1 記載の化合物。

8.  $R^5$  および  $R^6$  が水素原子である 請求項 1 記載の化合物。

10

9.  $R^7$  および  $R^8$  が水素原子である 請求項 1 記載の化合物。

10. 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸；

15 3-(4-{[3-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸；

3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

20 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-[4-({4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸；

25 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸；

3-{4-[4-({[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-{4-[4-({[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}

ベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸またはその塩である請求項 1 記載の化合物。

5

1 1. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる G P R 4 0 受容体機能調節剤。

10

1 2. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

1 3. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

1 4. 糖尿病の予防・治療剤である請求項 1 3 記載の医薬。

15

1 5. G P R 4 0 受容体機能調節剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

20

1 6. インスリン分泌促進剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

1 7. 糖尿病の予防・治療剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

25

1 8. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における G P R 4 0 受容体機能調節方法。

1 9. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効



量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン分泌促進方法。

20. 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006522

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/08, 207/06, 207/12, 207/16, 207/24, 207/325, 209/08, 209/10, 209/22, 211/08, 211/18, 211/46, 211/60, 213/36, 215/06, 217/04, 223/16, 231/12, 233/60, 235/18, 265/30, 281/10, 295/08, 295/22, 333/16,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/08, 207/06, 207/12, 207/16, 207/24, 207/325, 209/08, 209/10, 209/22, 211/08, 211/18, 211/46, 211/60, 213/36, 215/06, 217/04, 223/16, 231/12, 233/60, 235/18, 265/30, 281/10, 295/08, 295/22, 333/16,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/041266 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 May, 2004 (21.05.04), & JP 2005-015461 A	1-17
X A	WO 02/053547 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Pages 195, 197, 214, 215 & JP 2002-265457 A & EP 1357115 A1 & CA 2433573 A & US 2004/058965 A1	1-9, 11-17 10
A	WO 03/016254 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), Page 817 & EP 1431267 A1 & BR 2002011810 A	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April, 2005 (14.04.05)

Date of mailing of the international search report

10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/006522

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/066574 A1 (Hitoshi ENDO), 14 August, 2003 (14.08.03), & EP 1481965 A1	1-17
A	WO 03/068959 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), & JP 2004-275001 A & EP 1479768 A1	1-17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/006522

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18 to 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006522

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 333/56, 333/62, 401/12, 403/04, 513/04, 519/00, A61K31/381,  
31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4174, 31/4184, 31/4439,  
31/445, 31/4453, 31/47, 31/495, 31/496, 31/535, 31/5375,  
31/55, 31/554, A61P3/10, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 333/56, 333/62, 401/12, 403/04, 513/04, 519/00, A61K31/381,  
31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4174, 31/4184, 31/4439,  
31/445, 31/4453, 31/47, 31/495, 31/496, 31/535, 31/5375,  
31/55, 31/554, A61P3/10, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

<Concerning the scope of search>

The wording "optionally substituted" in claim 1 and the wording  
"prodrugs" in claims 2, 11-13 and 15-17 fail in clarifying what structures  
they include, and even in consideration of the disclosure of the  
description, the wordings are not considered as being clearly defined.

Therefore, this search has been made with priority given to the portions  
supported by the description and disclosed therein.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/08, 207/06, 207/12, 207/16, 207/24, 207/325, 209/08, 209/10, 209/22, 211/08, 211/18, 211/46, 211/60, 213/36, 215/06, 217/04, 223/16, 231/12, 233/60, 235/18, 265/30, 281/10, 295/08, 295/22, 333/16, 333/56, 333/62, 401/12, 403/04, 513/04, 519/00 (続きあり)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/08, 207/06, 207/12, 207/16, 207/24, 207/325, 209/08, 209/10, 209/22, 211/08, 211/18, 211/46, 211/60, 213/36, 215/06, 217/04, 223/16, 231/12, 233/60, 235/18, 265/30, 281/10, 295/08, 295/22, 333/16, 333/56, 333/62, 401/12, 403/04, 513/04, 519/00 (続きあり)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 2004/041266 A1 (武田薬品工業株式会社) 2004.05.21 & JP 2005-015461 A	1-17
X A	WO 02/053547 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002.07.11, 第195頁、第197頁、第214頁、第215頁 & JP 2002-265457 A & EP 1357115 A1 & CA 2433573 A & US 2004/058965 A1	1-9, 11-17 10
A	WO 03/016254 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.02.27, 第817頁 & EP 1431267 A1 & BR 2002011810 A	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/066574 A1 (遠藤仁) 2003.08.14 & EP 1481965 A1	1-17
A	WO 03/068959 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003.08.21 & JP 2004-275001 A & EP 1479768 A1	1-17

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 18-20 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4174, 31/4184, 31/4439, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/495, 31/496, 31/535, 31/5375, 31/55, 31/554, A61P3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野の続き

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4174, 31/4184, 31/4439, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/495, 31/496, 31/535, 31/5375, 31/55, 31/554, A61P3/10, 43/00

## 〈調査の範囲について〉

請求の範囲1の「置換基されていてもよい」及び、請求の範囲2、11-13、15-17の「プロドラッグ」なる記載は、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載であり、明細書の記載を参酌しても、明確に定義されているものとも認められない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ開示されている部分を中心に行った。